T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

ÇEŞİTLİ DOĞUM KONTROL YÖNTEMİ KULLANAN HASTALARDA OVER REZERVİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Öykü YILMAZ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2026

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

ÇEŞİTLİ DOĞUM KONTROL YÖNTEMİ KULLANAN HASTALARDA OVER REZERVİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Öykü YILMAZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gülşah İLHAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2026

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanmasından tamamlanmasına kadar geçen süreçte bilgi ve deneyimleriyle bana rehberlik eden, sabrı ve desteğiyle her zaman yolumu aydınlatan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Gülşah İlhan'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Akademik bakış açımın gelişmesinde ve bu süreci daha güçlü bir şekilde tamamlamamda katkıları benim için son derece değerlidir.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım, yoğun tempoyu paylaştığım tüm hocalarıma ve ekip arkadaşlarıma; gösterdikleri anlayış, dayanışma ve katkıları için gönülden teşekkür ederim.

Bu uzun ve emek gerektiren yolculukta en büyük gücü ailemden aldım. Her zaman yanımda olduklarını hissettiren, en zor anlarımda bile bana inançlarını kaybettirmeyen, sabırla ve sevgiyle beni destekleyen aileme minnettarım. Yorgunluğun ağır bastığı anlarda bile beni ayakta tutan, umudumu yeniden hatırlatan onların varlığı oldu. Bugün geldiğim noktada en büyük payın onlara ait olduğunu bilmek benim için tarifsiz bir anlam taşıyor.

Ve… hayatımın en değerli parçası, bana her gün yeniden güç veren oğlum Coco… Senin varlığın, en zor günleri bile katlanılabilir kılan, en yoğun anlarda bile yüzümde bir tebessüm bırakan en büyük motivasyonum oldu. Farkında olmadan bana kattığın güç ve sabır için sana kalpten teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iv
TABLO LİSTESİ v
GRAFİK LİSTESİ vi
ÖZET vii
ABSTRACT ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 3
2.1 OVER 3
2.1.1 Over ve Fonksiyonları 3
2.1.2 Overin Embriyogenezi 4
2.1.3 Over Anatomisi 6
2.1.3.1 Pelvik yerleşim ve anatomik ilişkiler 7
2.1.3.2 Overin makroskopik yapısı 7
2.1.3.3 Overin histolojik organizasyonu 8
2.1.3.4. Overin vasküler yapısı 9
2.1.3.5. Lenfatik drenaj 9
2.1.3.6. Sinirsel innervasyon 9
2.1.4 Folikülogenezis 10
2.1.4.1 Primordial folikül havuzu ve istirahat fazı 11
2.1.4.2 Gonadotropin bağımsız erken foliküler gelişim 11
2.1.4.3 Antral evre ve endokrin regülasyon 12
2.1.4.4 Ovulasyon ve luteal döneme geçiş 13
2.2. OVER REZERVİ 14
2.3 OVER REZERVİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 16
2.3.1 Biyokimyasal Testler 16
2.3.1.2 Anti-müllerian hormon (AMH) 16
2.3.1.3 Folikül stimülan hormon (FSH) 17

2.3.1.4.Estradiol 20
2.3.1.5. Inhıbın B 22
2.3.1.6. Dinamik testler 24
2.3.2 Ultrasonografik Belirteçler 27
2.3.3. Yardımcı Üreme Teknikleri 30
2.4 KONTRASEPTİF YÖNTEMLER 33
2.4.1. Oral Kontraseptifler 33
2.4.2.İntrauterin Kontraseptif Yöntemler 34
2.4.2.1. Bakırlı rahim içi araçlar 34
2.4.2.2. Hormonal intrauterin sistemler 34
2.4.2.3. Bariyer yöntemleri 35
2.4.2.4. Doğal aile planlaması yöntemleri 36
2.4.2.5. Kalıcı kontrasepsiyon yöntemleri 37
2.5. KOMBİNE ORAL KONTRASEPTİFLER 38
2.5.1. Oral Kontraseptiflerin Endikasyonları 39
2.5.2. Oral Kontraseptiflerin Kontrendikasyonları 40
2.5.3 Oral Kontraseptif Seçiminde MEC Yaklaşımı ve Risk Değerlendirmesi . 40
2.6. RAHİM İÇİ ARAÇLAR (RİA) 44
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER 50
3.1.Gönüllü Hasta Seçimi 50
3.2. DAHİL EDİLME KRİTERLERİ 51
3.3. DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ 51
4.BULGULAR 54
5.TARTIŞMA 64
6.SONUÇ 71
7. KAYNAKLAR 72

KISALTMALAR

AFC:	Antral Follicile Count
AMH:	Anti –Müllerian Hormon
AMHR2:	Anti-mullerian Hormon Receptor Type 2
cAMP:	Siklin Adenozin 3,5- monofosfat
CCCT:	Clomiphene Citrate Challenge Test
Cu-RİA:	Bakır İçeren Rahim İçi Araç
EFORT:	Exogenous FSH Ovarian Reserve Test
ESHRE:	European Society of Human Reproduction and Embryology
E2:	Estradiol
FSH:	Folikül Stimülan Hormon
GAST:	GnRH Agonist Stimülasyon Test
GnRH:	Gonadotropin Releasing Hormon
hMG:	Human Menopausal Gonadotropin
LH:	Luteinizan Hormon
LNG-RİA:	Levonorgestrel içeren Rahim İçi Araç
PGH:	Primordiyal Germ Hücreleri
RİA:	Rahim İçi Araç
USG:	Ultrasonografi
TGF-B:	Transforming Growth Factor
TVUS:	Transvajinal Ultrasonografi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Çalışma Grupları

Tablo 2: Ölçüm Sonuçları

Tablo 3: Gruplara Göre Yaş Karşılaştırılması

Tablo 4: Grup İçi ve Gruplar Arası FSH (U/L) Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 5: Grup İçi ve Gruplar Arası LH (U/L) Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 6: Grup İçi ve Gruplar Arası E2 (ng/L) Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 7: Grup İçi ve Gruplar Arası AMH (µ/L) Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 8: Grup İçi ve Gruplar Arası AF Değerlerinin Karşılaştırılması

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: Gruplara Göre Yaş Karşılaştırılması

Grafik 2: FSH (U/L) Değerleri

Grafik 3: LH (U/L) Değerleri

Grafik 4: E2 (ng/L) Değerleri

Grafik 5: AMH (µ/L) Değerleri

Grafik 6: AF Değerleri

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, 25–35 yaş aralığındaki üreme çağındaki kadınlarda farklı doğum kontrol yöntemlerinin (levonorgestrel salınımlı intrauterin sistem [LNG-IUS; Mirena], bakırlı rahim içi araç ve kombine oral kontraseptifler) ovaryan rezerv göstergeleri üzerindeki etkilerini, kontraseptif kullanmayan sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak değerlendirmektir. Bu doğrultuda serum anti-Müllerian hormon (AMH) düzeyleri, siklusun erken foliküler fazında ölçülen gonadotropinler (FSH, LH) ve estradiol konsantrasyonları ile transvajinal ultrasonografi ile belirlenen antral folikül sayısının (AFC) analiz edilmesi hedeflenmiştir. Ayrıca hormonal kontraseptiflerin hipotalamo-hipofizer-ovaryan aks üzerindeki baskılayıcı etkisinin, ölçülen rezerv parametrelerinde gerçek foliküler azalmadan bağımsız fonksiyonel değişikliklere yol açıp açmadığının ortaya konması amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışma, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya 25–35 yaş aralığında, üç aydır belirtilen kontraseptif yöntemlerden birini kullanan kadınlar ile kontraseptif kullanmayan sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Katılımcılar dört gruba ayrılmıştır: LNG-IUS (Mirena) grubu, bakırlı rahim içi araç grubu, kombine oral kontraseptif grubu ve kontrol grubu. Tüm olgularda serum AMH düzeyleri ölçülmüş; siklusun 3. gününde FSH, LH, estradiol ve AMH değerleri değerlendirilmiştir. Transvajinal ultrasonografi ile bilateral antral folikül sayısı kaydedilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalar uygun istatistiksel yöntemler kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda farklı kontraseptif yöntemlerin ovaryan rezerv belirteçleri üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Kombine oral kontraseptif kullanan grupta üç aylık kullanım sonrasında serum AMH düzeylerinde ve antral folikül sayısında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. Aynı grupta FSH ve LH düzeylerinde düşüş gözlenirken estradiol düzeylerinde artış tespit edilmiştir. Buna karşılık bakırlı RİA, levonorgestrel salınımlı intrauterin sistem (LNG-RİA) ve kontrol gruplarında AMH, FSH, LH, estradiol düzeyleri ile antral folikül sayısı açısından anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Sonuç: Bu çalışmada farklı kontraseptif yöntemlerin ovaryan rezerv göstergeleri üzerindeki kısa dönem etkileri değerlendirilmiştir. Üç aylık takip süresi sonunda yalnızca oral kontraseptif (OKS) kullanan grupta ovaryan rezerv parametrelerinde anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Bu grupta serum FSH, LH ve AMH düzeyleri ile antral folikül sayısında azalma gözlenirken, estradiol düzeylerinde artış izlenmiştir. Buna karşın bakırlı rahim içi araç (RİA), levonorgestrel salınımlı rahim içi sistem (LNG-RİA/Mirena) ve kontrol gruplarında üç aylık değerlendirme sonunda hormonal ve ultrasonografik parametrelerde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Elde edilen bulgular kombine oral kontraseptif kullanımının hipotalamo-hipofizer-ovaryan aks üzerindeki baskılayıcı etkisine bağlı olarak ovaryan rezerv göstergelerinde geçici değişikliklere yol açabileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık intrauterin kontraseptif yöntemlerin ovaryan rezerv parametreleri üzerinde belirgin bir sistemik etkisinin olmadığı görülmektedir. Bu nedenle ovaryan rezerv değerlendirmesi yapılırken hastaların hormonal kontraseptif kullanım öyküsünün dikkate alınması önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Anti-Müllerian hormon, antral folikül sayısı, bakırlı RİA, levonorgestrel intrauterin sistem, oral kontraseptif, over rezervi

ABSTRACT

Objective: This study aimed to comparatively evaluate the effects of different contraceptive methods—levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS; Mirena), copper intrauterine device (Cu-IUD), and combined oral contraceptives (COCs)—on ovarian reserve parameters in women aged 25–35 years, in comparison with a non-contraceptive healthy control group. Serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels, early follicular phase gonadotropins (FSH, LH), estradiol concentrations, and antral follicle count (AFC) assessed by transvaginal ultrasonography were analyzed. Additionally, the study aimed to determine whether hormonal contraceptive-induced suppression of the hypothalamic–pituitary–ovarian axis leads to functional alterations in ovarian reserve markers independent of true follicular depletion.

Methods: This study was conducted at the Department of Obstetrics and Gynecology, Istanbul Education and Research Hospital. Women aged 25–35 years who had been using one of the specified contraceptive methods for three months were included. Participants were divided into four groups: LNG-IUS (Mirena), Cu-IUD, combined oral contraceptive, and non-contraceptive control group. Serum AMH levels were measured in all participants; FSH, LH, estradiol and AMH levels were assessed on the third day of the menstrual cycle. Bilateral antral follicle counts were recorded via transvaginal ultrasonography. Intergroup comparisons were performed using appropriate statistical analyses.

Results: In this study, the effects of different contraceptive methods on ovarian reserve markers were evaluated. After three months of combined oral contraceptive use, a statistically significant decrease in serum AMH levels and antral follicle count was observed. In the same group, FSH and LH levels decreased while estradiol levels increased. In contrast, no significant changes were detected in AMH, FSH, LH, estradiol levels, or antral follicle count in the copper IUD, levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS), and control groups.

Conclusion: In this study, the short-term effects of different contraceptive methods on ovarian reserve markers were evaluated. At the end of the three-month

follow-up period, significant changes in ovarian reserve parameters were observed only in the group using oral contraceptives (OCs). In this group, decreases were observed in serum FSH, LH, and AMH levels as well as in the antral follicle count, whereas estradiol levels showed an increase. In contrast, no significant changes in hormonal or ultrasonographic parameters were detected in the copper intrauterine device (IUD), levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS/Mirena), or control groups at the end of the three-month evaluation.

These findings suggest that the use of combined oral contraceptives may lead to temporary alterations in ovarian reserve markers due to their suppressive effects on the hypothalamic–pituitary–ovarian axis. In contrast, intrauterine contraceptive methods appear to have no significant systemic effect on ovarian reserve parameters. Therefore, a history of hormonal contraceptive use should be taken into consideration when evaluating ovarian reserve.

Keywords: Anti-Müllerian hormone, antral follicle count, copper intrauterine device, levonorgestrel-releasing intrauterine system, oral contraceptives, ovarian reserve.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kadın fertilitesinin biyolojik temelini oluşturan over rezervi, fonksiyonel folikül havuzunun niceliksel kapasitesini ifade eder ve üreme potansiyelinin en önemli belirleyicilerinden biridir. Primordial folikül sayısı fetal dönemde maksimum düzeye ulaştıktan sonra doğumdan itibaren progresif ve geri dönüşümsüz bir azalma sürecine girer; bu fizyolojik tükenme özellikle ileri yaşla birlikte hızlanarak fertilite kapasitesinde belirgin düşüşe yol açar (1,2). Klinik uygulamada over rezervinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametreler arasında serum anti-Müllerian hormon (AMH) düzeyi ve transvajinal ultrasonografi ile belirlenen antral folikül sayısı (AFC) yer almaktadır. AMH'nin preantral ve küçük antral foliküllerin granüloza hücrelerinden salgılanması, bu hormonu büyüyen folikül kohortunun güvenilir bir göstergesi haline getirmektedir. Erken foliküler fazda ölçülen FSH, LH ve estradiol düzeyleri ise hipotalamo-hipofizer-ovaryan geri bildirim mekanizmaları üzerinden over fonksiyonları hakkında dolaylı bilgi sunmaktadır (2–4).

Gebelik yaşının giderek ileri dönemlere ertelenmesi, over rezervinin doğru ve güvenilir biçimde değerlendirilmesini klinik açıdan daha kritik hale getirmiştir. Bununla birlikte üreme çağındaki kadınların önemli bir bölümünün çeşitli kontraseptif yöntemler kullanıyor olması, rezerv parametrelerinin yorumlanmasında dikkate alınması gereken bir değişkendir. Özellikle sistemik hormonal kontraseptiflerin gonadotropin sekresyonunu baskılayarak foliküler gelişimi inhibe ettiği bilinmektedir. Bu farmakolojik supresyonun primordial folikül havuzunda gerçek bir azalma oluşturmaksızın AMH düzeylerinde ve AFC ölçümlerinde geçici düşüşlere yol açabileceği bildirilmiştir (3,5,6). Dolayısıyla hormonal kontraseptif kullanan hastalarda saptanan düşük rezerv göstergelerinin kalıcı foliküler kaybı mı yoksa fonksiyonel baskılanmayı mı yansıttığı dikkatle değerlendirilmelidir.

Hormon içermeyen bakırlı intrauterin araçların sistemik endokrin etkisinin bulunmaması nedeniyle ovaryan steroidogenez ve folikülogenez üzerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı kabul edilmektedir (7). Buna karşılık levonorgestrel salınımlı intrauterin sistemler (LNG-IUS; Mirena), temel olarak lokal endometriyal etki mekanizmasına sahip olmakla birlikte düşük düzeyde sistemik progestin maruziyetine

neden olabilmektedir. Bu durumun ovaryan folikül dinamiği ve AMH sekresyonu üzerindeki etkileri konusunda literatürde farklı sonuçlar yer almakta olup kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır (8). Özellikle fertilite planlamasını geciktiren kadınlarda, kullanılan kontraseptif yöntemin over rezerv değerlendirmesine olası etkilerinin netleştirilmesi klinik karar süreci açısından önem taşımaktadır.

Mevcut literatürde farklı kontraseptif yöntemlerin over rezerv parametreleri üzerindeki etkilerini doğrudan karşılaştıran çalışmalar sınırlıdır ve bildirilen sonuçlar heterojen özellik göstermektedir (3). Bu nedenle Mirena, bakırlı RİA ve oral kontraseptif kullanan hastalarda biyokimyasal ve ultrasonografik over rezerv göstergelerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi, klinik yorumlamada daha güvenilir bir yaklaşım geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Bu çalışmanın amacı, üreme çağındaki kadınlarda farklı doğum kontrol yöntemlerinin (levonorgestrel salınımlı intrauterin sistem [LNG-IUS; Mirena], bakırlı rahim içi araç ve kombine oral kontraseptifler) over rezerv göstergeleri üzerindeki etkilerini karşılaştırmalı olarak değerlendirmektir. Bu kapsamda serum anti-Müllerian hormon (AMH) düzeyleri, siklusun erken foliküler fazında ölçülen FSH, LH ve estradiol değerleri ile transvajinal ultrasonografi ile belirlenen antral folikül sayısının (AFC) analiz edilme edilmesi planlanmıştır. Elde edilecek veriler doğrultusunda, kontraseptif yönteme bağlı olası fonksiyonel supresyon ile gerçek over rezerv azalımının ayırt edilmesine katkı sağlanması hedeflenmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 OVER

2.1.1 Over ve Fonksiyonları

Kadın reprodüktif kapasitesinin biyolojik temelini, ovaryumda mevcut olan primordial ve gelişmekte olan folikül popülasyonunun niceliksel durumu belirler. “Over rezervi” kavramı, yalnızca folikül sayısını değil, aynı zamanda bu foliküllerin fonksiyonel yeterliliğini ve hormonal yanıt kapasitesini de içeren bütüncül bir değerlendirmeyi ifade eder (1,2). Kronolojik yaş, rezerv azalımının en güçlü belirleyicisi olmakla birlikte, bireyler arasında aynı yaşta farklı rezerv düzeylerinin gözlenebilmesi bu sürecin multifaktöriyel doğasını ortaya koymaktadır.

Embriyonik dönemde germ hücre proliferasyonu ile maksimum düzeye ulaşan folikül havuzu, intrauterin dönemin sonlarından itibaren programlı hücre ölümü mekanizmaları ile azalmaya başlar. Doğumda yaklaşık 1–2 milyon olan primordial folikül sayısı, puberte dönemine gelindiğinde belirgin biçimde azalarak birkaç yüz bin düzeyine geriler (1,9). Üreme yaşamı boyunca ovulasyonla sonuçlanan folikül sayısı oldukça sınırlıdır; folikül kaybının büyük bölümü atrezi yoluyla gerçekleşir.

Foliküler gelişimin erken fazı gonadotropinlerden bağımsız olarak intraovaryan düzenleyici mekanizmalar tarafından kontrol edilir. Primordial folikül aktivasyonu ve büyüme süreci, oosit ile granüloza hücreleri arasındaki kompleks etkileşimler, büyüme faktörleri ve parakrin sinyaller aracılığıyla sürdürülür. Antral evreye geçiş ile birlikte FSH duyarlılığı artar ve hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksın düzenleyici etkisi belirginleşir (10,11). Bu aşamadan itibaren gonadotropin yanıtı, büyüyen folikül kohortunun seçimi ve dominant folikül gelişiminde belirleyici rol oynar.

Klinik perspektiften bakıldığında over rezervinin azalması; fertilite potansiyelinde düşüş, kontrollü ovaryan stimülasyona zayıf yanıt ve menopoz yaşının erkene kayması ile ilişkilendirilmiştir (2,12). Ancak rezerv miktarı ile oosit kalitesi arasında doğrusal bir ilişki bulunmamaktadır. Özellikle ileri yaşta gözlenen artmış

anöploidi oranları, daha çok yaşa bağlı kromozomal segregasyon hataları ile ilişkilidir (13).

Moleküler düzeyde primordial folikül havuzunun korunması ve aktivasyonu, başta PI3K/AKT/mTOR yolakları olmak üzere hücresel proliferasyon ve apoptoz mekanizmalarını düzenleyen sinyal sistemleri tarafından kontrol edilmektedir (11). Bu düzenleyici ağın bozulması prematür folikül tüketimine yol açabilir. Anti-Müllerian hormon (AMH), erken folikül gelişim basamaklarında primordial folikül rekruitmanını sınırlayarak folikül havuzunun korunmasına katkı sağlar (10,14). Bu inhibitör etki, foliküler tüketim hızının düzenlenmesinde önemli bir denge unsuru olarak kabul edilmektedir.

Over rezervinin fizyolojik yaşlanma dışında genetik yatkınlık, otoimmün süreçler, cerrahi müdahaleler, gonadotoksik tedaviler ve çevresel maruziyetlerden etkilenebildiği gösterilmiştir (2,12). Dolayısıyla rezerv değerlendirmesi yapılırken yalnızca yaş değil, bireysel klinik öykü ve risk faktörleri de bütüncül olarak ele alınmalıdır.

2.1.2 Overin Embriyogenezi

Overin embriyolojik gelişimi, embriyonun erken dönemlerinde ortaya çıkan ürogenital sistem gelişiminin önemli bir parçasıdır. Gonadlar embriyolojik olarak intermediyer mezodermden köken alır ve gelişim süreci sırasında ürogenital sırt (urogenital ridge) adı verilen yapı üzerinde şekillenir. Bu yapı, mezonfrosun medialinde yer alan genital kabarıklık (gonadal ridge) ile birlikte gonadal gelişimin temelini oluşturur. Erken embriyolojik dönemde gonadlar morfolojik olarak henüz cinsiyete özgü özellikler taşımayan bipotansiyel veya indiferan gonad şeklindedir. Bu evrede gonadın stromal ve destek hücreleri esas olarak koelomik epitel ve alttaki mezenkimal dokudan köken almaktadır (15).

Gonadal gelişimin temel basamaklarından biri primordial germ hücrelerinin (PGH) ortaya çıkışı ve gonadal bölgeye göçüdür. Primordial germ hücreleri embriyogenez sırasında ilk olarak epiblast hücrelerinden farklılaşır ve erken dönemde yolk sakı (vitellüs kesesi) duvarında yer alırlar. Daha sonraki aşamada bu hücreler aktif bir migrasyon süreci geçirerek arka barsak ve dorsal mezenter boyunca

ilerler ve gelişmekte olan genital kabarıklığa ulaşırlar. İnsan embriyolarında bu göç süreci yaklaşık olarak 4–6. gebelik haftaları arasında gerçekleşmektedir (16). Göç sırasında primordial germ hücreleri mitotik olarak çoğalmakta ve gonadal bölgeye ulaştıklarında hızla proliferasyon göstermektedir. Bu proliferatif süreç ileride oluşacak oosit havuzunun büyüklüğünü belirleyen önemli faktörlerden biridir (17).

Embriyoda gonadın over yönünde farklılaşması uzun yıllar boyunca yalnızca SRY geninin yokluğuna bağlı pasif bir süreç olarak değerlendirilmiştir. Ancak güncel moleküler çalışmalar, over gelişiminin aktif olarak düzenlenen bir genetik program sonucunda gerçekleştiğini göstermektedir. Bu süreçte özellikle WNT4, RSPO1 ve β-katenin sinyal yolu önemli rol oynamaktadır. WNT4 ve RSPO1 genlerinin ekspresyonu over gelişimini desteklerken testise özgü farklılaşmayı baskılayıcı etki göstermektedir. Bu genlerin fonksiyon kaybına uğraması durumunda XX bireylerde çeşitli cinsiyet gelişim bozuklukları ortaya çıkabilmektedir (18).

Over farklılaşmasının sürdürülmesinde önemli rol oynayan bir diğer gen FOXL2'dir. FOXL2 özellikle granüloza hücre farklılaşmasında görev alan bir transkripsiyon faktörüdür ve over fenotipinin korunmasında kritik bir düzenleyici olarak kabul edilmektedir. Deneysel çalışmalar FOXL2 ekspresyonunun granüloza hücrelerinin farklılaşması ve fonksiyonel özelliklerinin kazanılmasında belirleyici olduğunu ortaya koymuştur (19).

Gonadal gelişimin ilerleyen dönemlerinde yapısal organizasyon daha belirgin hale gelir. İndiferan gonad döneminde oluşan hücresel kordlar yeniden düzenlenerek over dokusunun karakteristik mimarisini oluşturur. Bu süreçte gonad dokusu kortikal ve medüller bölgeler olarak iki ana bölüme ayrılır. Over gelişiminde özellikle kortikal bölge önem taşımaktadır; çünkü primordial germ hücreleri bu bölgede yerleşerek ileride folikül oluşumunun temelini oluşturur. Medüller bölgede ise daha çok stromal ve vasküler yapıların gelişimi gözlenmektedir (20).

Primordial germ hücreleri gonada ulaştıktan sonra oogonia olarak adlandırılan hücrelere dönüşür ve mitotik çoğalma sürecine girer. Bu proliferasyon dönemi fetal yaşamın erken evrelerinde oldukça hızlıdır. Daha sonraki aşamada oogonialarının bir kısmı mayoz bölünmeye girerek primer oositlere dönüşür. Bu hücreler mayozun

profaz I evresinde, özellikle diploten aşamasında, uzun süreli bir duraklama (arrest) dönemine girerler. Bu durum doğumdan puberteye kadar devam eder (21).

Fetal dönemde germ hücrelerinin sayısı belirli bir noktaya kadar hızla artış gösterir. İnsan fetüslerinde germ hücre sayısının yaklaşık olarak 20. gebelik haftasında maksimum seviyeye ulaştığı bildirilmektedir. Bu dönemde overlerde milyonlarca oogonia ve primer oosit bulunabilir. Ancak bu maksimum seviyeden sonra geniş çaplı atresia süreci başlar ve hücre sayısında belirgin bir azalma meydana gelir. Doğum sırasında mevcut oosit sayısı fetal dönemdeki en yüksek seviyeye göre belirgin ölçüde azalmıştır (22).

Over gelişiminin önemli basamaklarından biri de primordial folikül oluşumudur. Primordial folikül, mayozun profaz I evresinde bekleyen bir primer oositin etrafının yassı pregranüloza hücreleri tarafından çevrilmesi ile oluşur. Bu yapı over rezervinin temel fonksiyonel birimini oluşturur. İnsan fetal overinde primordial folikül oluşumunun genellikle ikinci trimesterde başladığı ve gebeliğin ilerleyen dönemlerinde sayıca arttığı gösterilmiştir (23).

Doğumdan sonra over rezervi yeni germ hücresi üretimi ile artmaz ve mevcut primordial folikül havuzu zamanla azalarak üreme kapasitesinin temel belirleyicisi haline gelir. Bu nedenle fetal yaşamda gerçekleşen primordial germ hücre proliferasyonu, folikül oluşumu ve oosit kaybı süreçleri erişkin dönemdeki over rezervinin biyolojik temelini oluşturmaktadır (21).

2.1.3 Over Anatomisi

Overler kadın üreme sisteminin temel gonadal organlarıdır ve hem oosit oluşumunun gerçekleştiği yapı hem de steroid hormonların üretildiği endokrin bir organ olarak görev yapar. Pelvis minor içerisinde uterusun her iki yanında yer alan çift organlar şeklinde bulunurlar. Şekil olarak genellikle bademi andıran overlerin boyutları bireysel farklılıklara, yaşa ve hormonal duruma bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Üreme çağındaki kadınlarda ortalama olarak over uzunluğu yaklaşık 3–5 cm**,** genişliği 1.5–3 cm ve kalınlığı yaklaşık 1–1.5 cm civarındadır. Ortalama ağırlıkları ise yaklaşık 5–8 gram arasında değişmektedir. Puberte sonrası dönemde

over hacmi belirgin şekilde artarken menopoz dönemine yaklaşıldıkça foliküler yapının azalmasına paralel olarak hacim küçülmesi görülür (24).

2.1.3.1 Pelvik yerleşim ve anatomik ilişkiler

Overler pelviste lateral pelvik duvar üzerinde yer alan fossa ovarica içerisinde konumlanır. Bu çukur pelvik anatomide önemli yapıların yakın komşuluğunda bulunur. Fossa ovaricanın ön sınırında external iliak damarlar, arka kısmında ise üreter ve internal iliak damarlar yer alır. Bu komşuluklar özellikle pelvik cerrahi sırasında dikkat edilmesi gereken önemli anatomik ilişkileri oluşturur (25).

Overin pelvis içerisindeki konumu çeşitli bağlar aracılığıyla korunur. Over ile uterus arasındaki bağlantıyı sağlayan yapı ligamentum ovarii proprium olarak adlandırılır. Overin pelvik duvara tutunmasını sağlayan ve aynı zamanda ovaryan damarları içeren bağ ise ligamentum suspensorium ovarii olarak bilinir. Bunun dışında over, geniş ligamentin arka yaprağına mezovaryum aracılığıyla bağlanır. Mezovaryum kısa bir peritoneal katlantı olup ovaryan damarlar ve sinirlerin overe ulaşmasını sağlayan geçiş bölgesini oluşturur (16).

2.1.3.2 Overin makroskopik yapısı

Makroskopik olarak over iki yüz, iki kenar ve iki uçtan oluşan bir yapıya sahiptir.

Overin yüzleri şunlardır:

- **Facies medialis:** Uterus ve tuba uterina ile komşuluk gösteren yüzdür.
- **Facies lateralis:** Pelvik duvara bakan yüzdür ve fossa ovarica içerisinde yer alır.

Overin kenarları:

- **Margo liber:** Serbest kenardır ve herhangi bir bağ dokusu ile bağlantısı yoktur.
- **Margo mesovaricus:** Mezovaryumun bağlandığı kenardır ve ovaryan damarların giriş yaptığı hilum ovarii bu bölgede bulunur.

Overin uçları:

- **Extremitas tubaria:** Tuba uterinanın fimbriaları ile komşu olan üst uçtur.
- **Extremitas uterina:** Ligamentum ovarii proprium aracılığıyla uterusa bağlanan alt uçtur (26).

Bu anatomik düzen, ovulasyon sırasında serbest kalan oositin tuba uterina tarafından yakalanmasını kolaylaştıran fonksiyonel bir konfigürasyon sağlar.

2.1.3.3 Overin histolojik organizasyonu

Over yapısal olarak yüzey epiteli, bağ dokusu tabakaları ve fonksiyonel parankimden oluşan kompleks bir organizasyona sahiptir. Histolojik açıdan incelendiğinde over yüzey epiteli, tunica albuginea ve parankim olarak adlandırılan kortikal ve medüller bölgelerden meydana gelir.

Kortikal Bölge

-Yüzey Epiteli: Over yüzeyi tek katlı kübik epitel ile örtülüdür. Geçmişte bu epitel germinal epitel olarak adlandırılmış olsa da günümüzde germ hücrelerinin kaynağı olmadığı bilinmektedir. Bu epitel aslında modifiye bir mezotelyal yapı olarak değerlendirilir. Ovulasyon sırasında folikül rüptürü nedeniyle yüzey epiteli geçici olarak bozulabilir ancak kısa sürede yeniden epitelizasyon gerçekleşir (27).

-Tunica Albuginea: Yüzey epitelinin hemen altında bulunan tunica albuginea, yoğun kollajen liflerden oluşan bağ dokusu tabakasıdır. Bu tabaka over yüzeyine yapısal destek sağlar ve kortikal dokunun korunmasına katkıda bulunur (20).

-Kortikal Bölge: Overin dış bölümünü oluşturan korteks, ovaryan foliküllerin bulunduğu ana bölgedir. Kortikal stromada farklı gelişim aşamalarındaki foliküller yer alır. Bu foliküller gelişim basamaklarına göre primordial, primer, sekonder ve antral foliküller olarak sınıflandırılır. Ovulasyon sonrasında oluşan korpus luteum ve daha sonra meydana gelen korpus albikans gibi yapılar da kortikal bölgede görülür (28). Kortikal stromada bulunan hücreler steroid hormon sentezine katkıda bulunur. Granüloza ve teka hücreleri arasında gerçekleşen steroidogenez süreci ovaryan endokrin fonksiyonun temelini oluşturur.

Medüller Bölge

Overin merkezi kısmını oluşturan medulla, gevşek bağ dokusundan oluşan ve zengin vasküler yapılar içeren bir bölgedir. Medulla içerisinde arterler, venler, lenfatik damarlar ve sinir lifleri bulunur. Bu bölge genellikle folikül içermez ancak over dokusunun beslenmesi ve metabolik destek mekanizmaları açısından önemli rol oynar (29).

2.1.3.4. Overin vasküler yapısı

Overlerin arteriyel kanlanması esas olarak arteria ovarica tarafından sağlanır. Bu arter abdominal aortadan çıkar ve ligamentum suspensorium ovarii içerisinde ilerleyerek overe ulaşır. Ovaryan arter uterin arter ile anastomoz yaparak ovaryan dokunun yeterli kan akımını sürdürmesini sağlar (30).

Venöz drenaj ise vena ovarica aracılığıyla gerçekleşir. Sağ ovaryan ven genellikle doğrudan vena cava inferioraaçılırken sol ovaryan ven çoğunlukla vena renalis sinistraya drene olur. Bu anatomik farklılık klinik açıdan bazı patolojik durumların açıklanmasında önem taşımaktadır (24).

2.1.3.5. Lenfatik drenaj

Overlerin lenfatik drenajı büyük ölçüde para-aortik (lumbar) lenf nodlarına yönelir. Bu özellik overlerin embriyolojik gelişim sırasında başlangıçta abdominal bölgede yer almasıyla ilişkilidir. Bu nedenle ovaryan malignitelerde metastatik yayılım sıklıkla para-aortik lenf nodlarına doğru gerçekleşir (31).

2.1.3.6. Sinirsel innervasyon

Overler otonom sinir sistemi tarafından innerve edilir. Sempatik sinir lifleri genellikle T10–T11 spinal segmentlerindenköken alarak ovaryan pleksus aracılığıyla overe ulaşır. Parasempatik innervasyonun ise vagal kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Bu sinirsel ağ ovaryan kan akımı, ovulasyon mekanizması ve ağrı ile ilişkili süreçlerde rol oynar (30).

2.1.4 Folikülogenezis

Folikülogenez, primordial folikül evresinden başlayarak sırasıyla primer, preantral ve antral aşamalardan geçen ve nihayetinde olgun oositin ovulasyon ile serbestleşmesi ve ardından korpus luteum oluşumu ile sonuçlanan dinamik bir gelişim sürecidir. Bu süreç intrauterin yaşamda, yaklaşık gebeliğin 20. haftasında başlamakta ve kadın yaşamı boyunca devam ederek menopoz döneminde sonlanmaktadır (32). Primordial foliküllerin erken gelişim evreleri gonadotropinlerden bağımsız olarak ilerlemektedir.

Pubertenin başlamasıyla birlikte hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksın aktivasyonu sonucunda gonadotropinlerin etkisi artar ve primordial foliküller primer folikül evresine geçiş yapar. Primer folikülün büyümesini sürdürebilmesi, foliküler mikroçevrenin androjen ağırlıklı yapıdan östrojen baskın yapıya dönüşmesine bağlıdır. Bu dönüşüm temel olarak folikül stimülan hormon (FSH) aracılığıyla gerçekleşir. FSH ile östrojenin birlikte etkisi sonucunda granüloza hücreleri arasında sıvı birikimi başlar ve folikül içinde "likör folliküli" olarak adlandırılan sıvı oluşur. Bu sıvının artışı granüloza hücreleri arasında bir boşluk meydana getirir ve antrum adı verilen kavite gelişir. Bu aşamaya ulaşan folikül, antral (sekonder) folikül olarak tanımlanır.

Folikül gelişimi yalnızca gonadotropinlerin kontrolünde değildir. Over kaynaklı çeşitli parakrin ve otokrin etkili büyüme faktörleri de bu sürecin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Anti-Müllerian Hormon (AMH) da folikülogenezde düzenleyici bir faktör olarak görev yapmaktadır. AMH, küçük antral ve preantral foliküllerde eksprese edilerek diğer foliküllerin büyümesini baskılar ve böylece dominant folikül seçiminin gerçekleşmesine katkıda bulunur (34).

Folikülogenez, ovaryumda yer alan primordial foliküllerin belirli bir kısmının büyüme sürecine katılarak maturasyon göstermesi ve ovulasyonla sonuçlanması sürecini ifade eden, çok basamaklı ve hassas biçimde düzenlenen bir fizyolojik mekanizmadır. Bu süreç yalnızca oosit gelişimini değil; granüloza ve teka hücre proliferasyonunu, steroid hormon sentezini, intraovaryan parakrin iletişimi ve hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksın geri bildirim mekanizmalarını da kapsamaktadır (32,33). Reprodüktif yaşam boyunca aktif olarak gelişime katılan folikül sayısı mevcut

rezerv ile sınırlı olup, folikül havuzunun korunması ile rekruitman arasındaki denge fertilite süresini belirleyen temel faktördür.

2.1.4.1 Primordial folikül havuzu ve istirahat fazı

Primordial foliküller, mayozun profaz I evresinde arrest halinde bulunan oositlerin tek katlı pregranüloza hücreleri ile çevrili olduğu yapılardır. Bu foliküller uzun süre istirahat (inaktif) fazda kalabilmektedir (32). İstirahat fazı, folikülün metabolik aktivitesinin minimal olduğu ve büyüme sürecine katılmadığı bir dönemdir. Bu fazın korunması, ovaryan rezervin sürdürülebilirliği ve reprodüktif yaşam süresinin devamı açısından kritik öneme sahiptir.

Primordial folikül aktivasyonu hücresel sinyal yolakları aracılığıyla kontrol edilmektedir. Özellikle PI3K/AKT/mTOR ekseni büyüme sürecinin başlatılmasında merkezi rol oynarken, PTEN ve FOXO3a gibi inhibitör mekanizmalar folikülün istirahat halinde kalmasını sağlamaktadır (35). Bu baskılayıcı sistemlerin ortadan kalkması folikülün büyüme fazına geçmesine neden olur. Ancak kontrolsüz aktivasyon, folikül havuzunun hızlanmış tüketimi ile sonuçlanabilir. Dolayısıyla istirahat fazı ile aktivasyon arasındaki denge ovaryan fizyolojinin temel düzenleyici mekanizmalarından biridir.

2.1.4.2 Gonadotropin bağımsız erken foliküler gelişim

Aktive edilen primordial folikül primer ve sekonder aşamalardan geçerek preantral folikül halini alır. Bu evrede granüloza hücreleri kübik morfolojiye geçer ve proliferasyon gösterir; teka hücreleri stromal kökenli hücrelerden farklılaşarak folikül çevresinde organize olur (32). Erken foliküler büyüme büyük ölçüde gonadotropinlerden bağımsız olup lokal büyüme faktörleri, sitokinler ve oosit–somatik hücre etkileşimi tarafından düzenlenmektedir.

Bu aşamada oosit ile granüloza hücreleri arasındaki gap junction bağlantıları metabolik ve sinyal iletimi açısından önem taşımaktadır. Folikül çapının artışı ile birlikte intraovaryan mikroçevre daha kompleks hale gelir.

2.1.4.3 Antral evre ve endokrin regülasyon

Antral faz, foliküler gelişimin sistemik hormonal kontrol altına girdiği ve hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksın belirleyici rol üstlendiği dönemdir. Bu aşamada folikül, yalnızca lokal intraovaryan faktörlerin etkisiyle değil, merkezi nöroendokrin mekanizmalarla da düzenlenmektedir (33).

Endokrin regülasyonun başlangıç noktası hipotalamustur. Hipotalamusun arcuate çekirdeğinden pulsatil biçimde salınan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), adenohipofizdeki gonadotrop hücreleri uyararak folikül stimülan hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) sekresyonunu başlatır (33,32). GnRH'nin atım frekansı ve amplitüdü, FSH ve LH arasındaki sekresyon dengesini belirleyen temel faktördür.

FSH, ön hipofizden salındıktan sonra ovaryumdaki granüloza hücrelerinde bulunan FSH reseptörlerine bağlanır. Bu bağlanma, granüloza hücre proliferasyonunu artırır ve aromataz enzim aktivitesini uyararak teka hücrelerinden sağlanan androjenlerin estradiole (E2) dönüşümünü sağlar (32). LH ise yine adenohipofiz kaynaklıdır ve esas olarak teka interna hücreleri üzerindeki LH reseptörleri aracılığıyla etki gösterir. LH uyarısı sonucunda kolesterolden androjen sentezi başlar; bu androjenler granüloza hücrelerine geçerek östrojen sentezinde substrat olarak kullanılır. Bu karşılıklı işleyiş, "iki hücre–iki gonadotropin" modeli ile açıklanmaktadır (36,37).

Antral evrede estradiol düzeyleri artış gösterir. Artan estradiol başlangıçta hipotalamus ve hipofiz üzerinde negatif geri bildirim oluşturarak FSH sekresyonunu sınırlar. FSH düzeylerindeki relatif azalma, yalnızca en yüksek FSH duyarlılığına sahip folikülün büyümesini sürdürmesine olanak tanır ve diğer kohort foliküllerin atreziye yönlendirilmesine neden olur (37). Bu seçici süreç dominant folikül gelişiminin temel mekanizmasını oluşturur.

Granüloza hücrelerinden salgılanan inhibin B de ön hipofiz düzeyinde FSH sekresyonunu baskılayarak dominant folikül seçimini pekiştirir (37). Böylece sistemik

hormonal geri bildirim ve lokal ovaryan faktörler eş zamanlı olarak çalışarak tek folikül dominansını sağlar.

Siklus ortasında estradiol düzeyinin belirli bir eşik değerin üzerine çıkması ile geri bildirim mekanizması geçici olarak pozitif yönde değişir. Bu durum hipofizde ani ve belirgin bir LH artışına (LH piki) yol açar (38). LH piki oositin mayotik maturasyonunu tamamlamasını, folikül duvarında enzimatik aktivasyonun artmasını ve sonuçta ovulasyonu tetikler.

Sonuç olarak antral faz, merkezi nöroendokrin kontrol ile ovaryan steroidogenez arasındaki karmaşık etkileşimin belirginleştiği bir dönemdir. Bu fazdaki hormonal denge, hem dominant folikül seçimi hem de düzenli ovulatuvar siklusun sürdürülebilirliği açısından kritik öneme sahiptir.

2.1.4.4 Ovulasyon ve luteal döneme geçiş

Ovulasyon, folikülogenez sürecinin son basamağını oluşturan ve nöroendokrin geri bildirim mekanizmalarının koordineli çalışması sonucunda gerçekleşen fizyolojik bir olaydır. Antral faz boyunca dominant folikül tarafından artan miktarda salgılanan estradiol, başlangıçta hipotalamo-hipofizer aks üzerinde negatif geri bildirim oluşturur. Ancak estradiol düzeyinin belirli bir eşik değerin üzerine çıkmasıyla birlikte bu geri bildirim geçici olarak pozitif hale dönüşür ve adenohipofizden ani ve yüksek amplitüdlü luteinizan hormon (LH) salınımı tetiklenir (39).

LH pikinin ovaryumdaki etkileri çok yönlüdür. Öncelikle oosit, mayozun profaz I evresindeki arrest durumundan çıkarak mayoz I'i tamamlar ve metafaz II aşamasına ilerler. Bununla birlikte LH, folikül duvarında prostaglandin sentezini ve matriks metalloproteinaz aktivitesini artırarak stromal dokuda yeniden yapılanmaya yol açar (14). Bu biyokimyasal değişiklikler sonucunda folikül rüptüre olur ve oosit, kumulus hücreleri ile birlikte peritoneal boşluğa salınır.

Ovulasyonu takiben folikül kavitesi kollabe olur ve geride kalan granüloza ile teka hücreleri morfolojik ve fonksiyonel değişim geçirir. Bu dönüşüm süreci luteinizasyon olarak adlandırılır. Luteinizasyon sırasında hücreler lipid içeriği artmış, steroidogenez kapasitesi yüksek luteal hücrelere farklılaşır ve korpus luteumu

oluşturur (40). Korpus luteum başlıca progesteron olmak üzere steroid hormon sentezler. Progesteron, endometriumu sekretuar faza geçirerek implantasyona uygun bir ortam oluşturur. Gebelik gerçekleşmediği takdirde korpus luteum regresyona uğrar, progesteron düzeyi düşer ve yeni siklus başlar.

2.2. OVER REZERVİ

Over rezervi, over korteksinde bulunan primordial folikül havuzunun niceliksel büyüklüğünü ve fonksiyonel kapasitesini ifade eden bir kavram olup, kadının üreme potansiyelinin temel biyolojik göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir. Kadın fetüste germ hücreleri gebeliğin yaklaşık 20. haftasında en yüksek düzeyine ulaşarak 6–7 milyon civarına erişmekte, doğum sırasında bu sayı yaklaşık 1–2 milyona gerilemektedir. Puberte döneminde ise folikül havuzu yaklaşık 300.000–500.000 düzeyine düşmektedir. Reprodüktif yaşam boyunca folikül kaybı fizyolojik olarak devam etmekte ve menopoz döneminde primordial folikül sayısı kritik eşik değerin altına inmektedir (36,37).

Folikül havuzundaki bu progresif azalma esas olarak yaşlanmaya bağlı fizyolojik apoptoz ve foliküler atrezi mekanizmaları ile ilişkilidir. Bununla birlikte over rezervindeki bireysel farklılıklar yalnızca kronolojik yaş ile açıklanamamaktadır. Genetik yatkınlık, çevresel maruziyetler ve çeşitli tıbbi müdahaleler foliküler kayıp hızını belirgin biçimde etkileyebilmektedir (9).

Over rezervinin azalmasıyla ilişkili faktörler arasında ileri yaş en önemli belirleyici olmakla birlikte; ailesel erken menopoz öyküsü gibi genetik özellikler, otoimmün hastalıklar, sigara kullanımı, gonadotoksik kemoterapi ve radyoterapi uygulamaları, özellikle over korteksini etkileyen cerrahi girişimler (örneğin endometrioma cerrahisi), kronik inflamatuvar süreçler ve intrauterin büyüme kısıtlılığı öyküsü yer almaktadır (45,47).

Buna karşılık genç yaş fizyolojik olarak daha geniş bir folikül havuzu ile ilişkilidir. Polikistik over sendromu bulunan bireylerde artmış antral folikül sayısı nedeniyle ölçülebilir rezerv parametreleri sıklıkla daha yüksek saptanmaktadır. Ayrıca

başlangıç primordial folikül sayısındaki bireysel varyasyonlar da göreceli olarak yüksek over rezervi ile ilişkilendirilmektedir (48).

Primordial folikül havuzunun doğrudan ölçümü klinik pratikte mümkün değildir. Bu nedenle over rezervi değerlendirmesi, ovaryan fonksiyonu dolaylı olarak yansıtan parametreler üzerinden yapılmaktadır. Güncel yaklaşımda tek bir belirtece dayanmanın yeterli olmadığı, farklı fizyolojik düzlemleri temsil eden yöntemlerin birlikte değerlendirilmesi gerektiği kabul edilmektedir (49). Bu nedenle over rezervi çok boyutlu bir yaklaşımla ele alınmalıdır.

Klinik değerlendirme; yaş, menstrüel düzen ve fertilite öyküsü gibi veriler üzerinden bireyin reprodüktif kapasitesi hakkında genel bir çerçeve sunmaktadır. Biyokimyasal değerlendirme hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksın hormonal çıktıları aracılığıyla over fonksiyonunu analiz etmekte; bazal hormon düzeyleri ve gerektiğinde uygulanan dinamik testler ile ovaryan yanıt kapasitesi incelenmektedir. Histopatolojik değerlendirme primordial folikül yoğunluğunun doğrudan mikroskobik incelemesine olanak tanımakla birlikte invaziv olması nedeniyle rutin klinik uygulamada sınırlı yer bulmaktadır. Biyofiziksel değerlendirme ise özellikle transvajinal ultrasonografi ile belirlenen antral folikül sayısı ve over volümü gibi görüntüleme temelli parametrelere dayanmaktadır ve günümüzde klinik pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır (50).

Over rezervini azaltan başlıca faktörler:

- İleri yaş
- Genetik yatkınlık (ör. ailesel erken menopoz öyküsü)
- Otoimmün hastalıklar
- Sigara kullanımı
- Kemoterapi ve radyoterapi
- Over cerrahisi (özellikle endometrioma eksizyonu)
- Kronik inflamatuvar durumlar

- Düşük doğum ağırlığı ve intrauterin büyüme geriliği öyküsü

Over rezervini koruyucu veya göreceli olarak yüksek rezerv ile ilişkili faktörler:

- Genç yaş
- Polikistik over sendromu (artmış antral folikül havuzu ile ilişkili)
- Yüksek başlangıç primordial folikül sayısı (bireysel varyasyon)

2.3 OVER REZERVİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

2.3.1 Biyokimyasal Testler

2.3.1.2 Anti-müllerian hormon (AMH)

Anti-Müllerian hormon (AMH), transforman büyüme faktörü-β (TGF-β) süper ailesine ait dimerik yapıda bir glikoproteindir ve ovaryumda esas olarak preantral ve küçük antral foliküllerin granüloza hücreleri tarafından sentezlenmektedir (60). AMH ekspresyonu erken foliküler evrelerde belirgin olup, folikül büyüklüğü arttıkça ve dominant folikül seçimi sürecine yaklaşıldıkça azalma göstermektedir (40). Bu ekspresyon paterni, AMH'nin erken folikül gelişim basamaklarında düzenleyici bir rol üstlendiğini düşündürmektedir.

Deneysel çalışmalarda AMH'nin primordial folikül aktivasyonunu baskılayarak başlangıç rekruitman hızını azalttığı gösterilmiştir. AMH eksikliği bulunan modellerde primordial foliküllerin daha hızlı aktive olduğu ve folikül havuzunun erken dönemde azaldığı bildirilmiştir (51). Bu bulgular, AMH'nin over rezervinin korunmasında negatif düzenleyici bir faktör olarak görev yaptığını desteklemektedir.

AMH'nin etkisi yalnızca primordial folikül düzeyi ile sınırlı değildir. Küçük antral evrede granüloza hücrelerinde FSH'ye duyarlılığı modüle ettiği ve aromataz aktivitesini baskılayarak östrojen sentezini etkileyebildiği gösterilmiştir (14). Bu

mekanizma aracılığıyla AMH, büyüyen folikül kohortunun ilerleme hızını düzenleyen intraovaryan bir dengeleyici faktör gibi işlev görmektedir.

Moleküler düzeyde AMH, AMH reseptör tip II (AMHR2) aracılığıyla SMAD sinyal yolaklarını aktive ederek gen ekspresyonunu düzenlemektedir (60). Bu sinyalizasyon ağı, AMH'nin yalnızca bir rezerv belirteci değil, aktif bir intraovaryan düzenleyici olduğunu ortaya koymaktadır.

Klinik uygulamada serum AMH düzeyi, büyüyen folikül kohortunun kantitatif bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (53). Bununla birlikte serum düzeylerindeki değişikliklerin her zaman primordial folikül kaybını doğrudan yansıtmadığı bilinmektedir. Özellikle gonadotropin baskılanmasına yol açan durumlarda — örneğin hormonal kontraseptif kullanımında — AMH düzeyinde gözlenen düşüşler, gerçek rezerv azalımından ziyade foliküler aktivitenin fonksiyonel baskılanması ile ilişkili olabilir (53).

Sonuç olarak AMH, hem foliküler aktivasyonun düzenlenmesinde rol oynayan önemli bir intraovaryan faktör hem de over rezervinin klinik değerlendirilmesinde güvenilir bir biyokimyasal parametre olarak kabul edilmektedir.

2.3.1.3 Folikül stimülan hormon (FSH)

Folikül stimülan hormon (FSH), hipofiz bezinin ön lobundan salgılanan glikoprotein yapıda bir gonadotropindir ve overde folikül büyümesi, granüloza hücre proliferasyonu ve steroidogenezin düzenlenmesinde temel role sahiptir. FSH salınımı hipotalamustan pulsatil şekilde salınan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) ile uyarılır; FSH düzeyi ayrıca ovaryumdan salgılanan steroidler ve peptid hormonlar aracılığıyla negatif geri bildirim mekanizmalarıyla modüle edilir (54).

- Fizyoloji ve overde etki mekanizması: FSH'nin overdeki başlıca hedefi granüloza hücreleridir. FSH, granüloza hücre membranındaki FSH reseptörüne bağlanarak cAMP aracılı sinyal yollarını aktive eder ve şu sonuçları doğurur:

- Granüloza hücre proliferasyonu ve folikül büyümesinin desteklenmesi

- Aromataz (CYP19A1) ekspresyonunun artması ve teka hücrelerinden gelen androjenlerin estradiole dönüşümünün hızlanması
- Dominant folikül seçimi sürecinde folikülün FSH'a duyarlılığının belirlenmesi
- Artan estradiol ve FSH etkisiyle granüloza hücrelerinde LH reseptörü oluşumunun desteklenmesi (dominant folikülün ovulasyona hazırlanması) (55).

Bu süreç, "iki hücre–iki gonadotropin" modelinin klinik karşılığıdır: LH daha çok teka hücresinde androjen üretimini, FSH ise granüloza hücresinde aromatizasyonu ve folikül büyümesini yönlendirir; sonuçta estradiol üretimi artar (55).

-**Over rezervi ile ilişkisi: neden FSH yükselir?**

Over rezervi azaldıkça (özellikle küçük antral folikül havuzu azaldığında) granüloza hücre kitlesi ve foliküler aktivite azalır. Bunun sonucunda hipofizi baskılayan ovaryan geri bildirim sinyallerinde (başlıca inhibin B ve estradiol) azalma eğilimi olur. Negatif geri bildirimin zayıflaması, hipofizden FSH salınımının artmasına yol açar. Bu yüzden bazal (erken foliküler faz) FSH yüksekliği, azalmış over rezervi ile ilişkili bir bulgudur (56).

-**Ne zaman ölçülür? (Gün 2–4 prensibi):** FSH, over rezervini değerlendirmek amacıyla klasik olarak menstrual siklusun 2–4. günlerinde (çoğunlukla 3. gün) ölçülür. Bu dönemde gonadotropinler ve steroid hormonlar bazal seviyelere daha yakın olduğu için yorumlamanın standardizasyonu kolaylaşır. Ayrıca FSH'nın E2 ile birlikte ölçülmesi önerilir; çünkü erken foliküler fazda yükselmiş estradiol, FSH'yi baskılayarak rezervi olduğundan daha iyi gösterebilir (57).

-**Klinik yorum: "yüksek FSH neyi gösterir, neyi göstermez?":** Bazal FSH yüksekliği, genel olarak daha düşük oosit verimi / zayıf ovaryan yanıt ile ilişkilidir. Ancak burada iki kritik nokta vardır:

1. **Spesifite yüksek, sensitivite düşüktür:** FSH yükselmişse azalmış rezerv olasılığı artar; fakat FSH normal ise rezerv tamamen normal kabul edilemez (erken evre düşük over rezervinde (DOR) FSH normal kalabilir) (56).

2. **Değişkenlik (inter- ve intra-siklus) yüksektir:** FSH sikluslar arasında dalgalanabilir; bu nedenle tek bir ölçüm yerine klinik bağlam ve diğer belirteçlerle (AMH, AFC gibi) birlikte yorumlanmalıdır (56).

-**Eşikler ve "normal aralık" yaklaşımı:** FSH için tek bir evrensel cut-off yoktur; ölçüm yöntemi, laboratuvar kalibrasyonu ve popülasyon farkları nedeniyle eşikler değişebilir. Bununla birlikte klinikte sık kullanılan yaklaşım, gün 3 FSH'nın yaklaşık 10 IU/L üzeri değerlerinin azalmış over rezervi açısından uyarıcı olabileceği; daha yüksek değerlerin ise zayıf yanıt olasılığını artırabileceğidir (58). Bazı çalışmalarda daha yüksek eşikler (ör. 15 IU/L civarı) "daha belirgin" risk kategorileri için kullanılmıştır; ancak yorum her zaman laboratuvar-spesifik referans aralık ve klinik bağlamla yapılmalıdır (59).

- Sınırlılıklar ve sık yapılan hatalar:

- Assay farkı**:** FSH ölçümleri arasında yöntem/laboratuvar farkları mutlak değeri etkileyebilir; bu nedenle aynı hastanın takibinde mümkünse aynı laboratuvarda ölçüm tercih edilir (56).
- E2 yüksekliği ile yalancı normal FSH: Erken foliküler fazda E2 yükselmişse FSH baskılanabilir; bu yüzden FSH tek başına yorumlanmamalı, E2 ile birlikte ele alınmalıdır (57).
- Yaş faktörü: Over rezerv testleri "oosit sayısı/yanıtı" öngörmede yardımcıdır; ancak reprodüktif potansiyeli (özellikle canlı doğum olasılığı) yaşın etkisi nedeniyle tek başına iyi öngöremez (56).
- Dinamik testlerin yerini alması: Güncel pratikte AMH ve AFC gibi parametreler, FSH'ya göre daha stabil olduğundan FSH tek başına karar verdirici olmamalıdır (68).

Sonuç olarak bazal FSH, özellikle gün 2–4'te E2 ile birlikte ölçüldüğünde, azalmış over rezervi için spesifik bir belirteçtir; ancak değişkenliği ve düşük sensitivitesi nedeniyle günümüzde en doğru yaklaşım FSH'nın AMH ve AFC ile kombine edilerek değerlendirilmesidir (56,57).

2.3.1.4.Estradiol

Estradiol (17β-estradiol), ovaryumda başlıca gelişmekte olan foliküllerin granüloza hücreleri tarafından sentezlenen ve kadın üreme fizyolojisinde en güçlü biyolojik aktiviteye sahip östrojen formudur. Estradiol üretimi ovaryan steroidogenez sürecinin temel bir bileşenidir ve hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksın geri bildirim mekanizmalarının düzenlenmesinde kritik rol oynar. Serum estradiol düzeyi foliküler gelişimin derecesi ve granüloza hücre fonksiyonunun bir göstergesi olarak kabul edilir. Bu nedenle infertilite değerlendirmesinde ve ovaryan rezerv testlerinde estradiol ölçümü sıklıkla bazal gonadotropinlerle birlikte değerlendirilmektedir (60)

-Ovaryan steroidogenez ve estradiol sentezi: Ovaryumda estradiol üretimi klasik olarak iki hücre–iki gonadotropin modeli ile açıklanmaktadır. Bu modele göre LH ve FSH, folikül içinde yer alan iki farklı hücre tipinde steroid sentezini koordine eder. LH etkisi altında teka interna hücrelerinde kolesterolden androjenler (androstenedion ve testosteron) sentezlenir. Bu androjenler granüloza hücrelerine diffüze olur ve FSH tarafından indüklenen aromataz (CYP19A1) enzimi aracılığıyla estradiole dönüştürülür (61).

Granüloza hücrelerinde FSH reseptör aktivasyonu cAMP aracılı sinyal yollarını aktive ederek aromataz ekspresyonunu artırır ve estradiol sentezini hızlandırır. Folikül büyüdükçe granüloza hücre sayısı artar ve buna paralel olarak estradiol üretimi de progresif olarak yükselir. Dominant folikül gelişimi sırasında estradiol üretiminin artması, foliküler seleksiyon sürecinin önemli bir endokrin göstergesidir (2).

- **Menstrual siklus boyunca estradiol değişimi:** Estradiol düzeyleri menstrual siklus boyunca karakteristik bir patern izler. Erken foliküler fazda serum estradiol düzeyleri düşük olup genellikle 25–75 pg/mL aralığındadır. Foliküler faz ilerledikçe gelişen dominant folikülün artan steroidogenez kapasitesi nedeniyle estradiol düzeyi yükselir. Preovulatuar dönemde estradiol düzeyinin yaklaşık 200 pg/mL'nin üzerine çıkması, hipotalamus ve hipofiz üzerinde pozitif geri bildirim etkisi oluşturarak LH pikini tetikler ve ovulasyonun gerçekleşmesine katkı sağlar (62).

Ovulasyon sonrasında luteal fazda estradiol üretimi korpus luteum tarafından devam ettirilir. Luteal fazda estradiol düzeyleri orta seviyelerde seyretmekte olup luteolizis ile birlikte progesteron ve estradiol düzeylerinde düşüş meydana gelir (63).

- **Over rezervi değerlendirmesinde estradiolün rolü**: Estradiol, ovaryan rezervin doğrudan bir belirteci olmamakla birlikte bazal gonadotropin değerlendirmesinde önemli bir tamamlayıcı parametredir. Özellikle siklusun 2–4. günlerinde ölçülen bazal estradiol düzeyi, FSH ölçümünün doğru yorumlanmasında kritik öneme sahiptir. Erken foliküler fazda estradiol düzeyinin beklenenden yüksek olması, gelişmekte olan foliküllerden artmış estradiol üretimine bağlı olarak hipofizden FSH sekresyonunun baskılanmasına neden olabilir. Bu durumda bazal FSH değeri gerçekte olduğundan daha düşük ölçülebilir (64).

Bu nedenle infertilite değerlendirmesinde erken foliküler fazda estradiol düzeyinin yaklaşık 80 pg/mL'nin üzerinde olması, bazı çalışmalarda azalmış ovaryan rezerv ile ilişkili bir bulgu olarak kabul edilmektedir. Bu durum çoğunlukla erken dominant folikül gelişimi veya foliküler senkronizasyonun bozulması ile ilişkilidir (65).

- **Yardımcı üreme tekniklerinde estradiol:** Kontrollü ovaryan hiperstimülasyon sırasında serum estradiol düzeyleri gelişen folikül sayısı ile korelasyon göstermektedir. Gonadotropin stimülasyonu sırasında estradiol düzeyinin progresif artışı, granüloza hücre steroidogenezinin ve foliküler gelişimin biyokimyasal bir göstergesi olarak kabul edilir. Bununla birlikte aşırı yüksek estradiol düzeyleri, özellikle çok sayıda gelişen folikül varlığında ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS)gelişme riskinin artabileceğine işaret edebilir (12).

- **Klinik sınırlılıklar:** Estradiol düzeylerinin ovaryan rezerv değerlendirmesinde bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle estradiol üretimi yalnızca folikül sayısına değil aynı zamanda folikül büyüklüğüne ve granüloza hücre metabolik aktivitesine bağlıdır. Ayrıca serum estradiol düzeyleri menstrual siklus boyunca önemli dalgalanmalar gösterebilir. Bu nedenle estradiol ölçümü tek başına primordial folikül havuzunun büyüklüğünü yansıtan güvenilir bir belirteç değildir. Güncel klinik yaklaşımda estradiol ölçümü genellikle bazal FSH ile birlikte

değerlendirilerek hormonal geri bildirim mekanizmalarının doğru yorumlanmasına yardımcı olan bir parametre olarak kullanılmaktadır (64,12).

2.3.1.5. Inhıbın B

İnhibin B, transformasyon büyüme faktörü-β (TGF-β) süper ailesine ait dimerik yapıda bir glikoprotein hormondur ve ovaryumda başlıca gelişmekte olan preantral ve küçük antral foliküllerin granüloza hücreleri tarafından sentezlenmektedir. Hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksın düzenlenmesinde önemli rol oynayan inhibin B, özellikle hipofiz bezinde folikül stimülan hormon (FSH) sekresyonunun selektif inhibisyonunda görev alır. Bu nedenle serum inhibin B düzeyi, granüloza hücre fonksiyonunun ve erken foliküler gelişimin biyokimyasal bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (66).

-Moleküler yapı ve biyosentez: İnhibinler heterodimerik proteinlerdir ve ortak bir α-subunit ile iki farklı β-subunitten oluşmaktadır. İnhibin B molekülü α ve βB subunitlerinin birleşmesiyle, inhibin A ise α ve βA subunitlerinin birleşmesi ile meydana gelir. Bu yapı TGF-β süper ailesinin diğer üyeleri olan aktivinler ile yapısal benzerlik göstermektedir. Aktivinler FSH sekresyonunu artırıcı etki gösterirken inhibinler bu etkinin fizyolojik antagonisti olarak görev yapar (67).

Ovaryumda inhibin B sentezi esas olarak erken foliküler gelişim sırasında aktif olan küçük antral foliküllerin granüloza hücrelerinde gerçekleşmektedir. Granüloza hücre proliferasyonu ve foliküler büyüme ile birlikte inhibin B üretimi artar. Bu nedenle inhibin B düzeyi ovaryumda bulunan fonksiyonel küçük folikül havuzunun büyüklüğü ile yakından ilişkilidir (68).

-Hipotalamo-hipofizer aks üzerindeki etkileri

İnhibin B'nin temel fizyolojik etkisi hipofiz bezinde FSH sekresyonunun baskılanmasıdır. Bu etki özellikle anterior hipofizde bulunan gonadotrop hücrelerinde gerçekleşmektedir. İnhibin B, aktivin sinyal yolunu inhibe ederek FSH β-subunit gen ekspresyonunu azaltır ve böylece FSH sentezini baskılar. Bu mekanizma ovaryum ile hipofiz arasında önemli bir negatif geri bildirim döngüsü oluşturur (69).

Erken foliküler fazda granüloza hücrelerinden artan inhibin B sekresyonu, FSH düzeylerinin fizyolojik sınırlar içinde tutulmasına katkı sağlar. Dominant folikül seçimi tamamlandığında diğer küçük foliküllerin atrezisi ile birlikte inhibin B üretimi azalır ve siklusun ilerleyen dönemlerinde inhibin A sekresyonu baskın hale gelir (70).

-Menstrual siklus boyunca inhibin B dinamikleri

İnhibin B düzeyi menstrual siklus boyunca karakteristik bir değişim göstermektedir. Erken foliküler fazda gelişmekte olan küçük antral foliküllerin aktivitesine bağlı olarak inhibin B düzeyleri yükselir ve bu dönemde serum konsantrasyonu en yüksek seviyelerine ulaşır. Dominant folikül seçimi ile birlikte küçük foliküllerin regresyonu sonucu inhibin B düzeyi azalır. Luteal fazda ise inhibin B üretimi minimal düzeye iner ve korpus luteumdan salgılanan inhibin A dolaşımda baskın hale gelir (71).

Bu fizyolojik patern nedeniyle inhibin B ölçümü genellikle menstrual siklusun 2–4. günlerinde yapılmaktadır. Bu dönemde ölçülen serum inhibin B düzeyi küçük antral folikül sayısı ile korelasyon gösterdiğinden ovaryan fonksiyon hakkında dolaylı bilgi sağlayabilmektedir (72).

-Over rezervi ile ilişkisi

İnhibin B düzeyi ovaryumda bulunan küçük antral folikül havuzu ile ilişkili olduğundan ovaryan rezervin değerlendirilmesinde kullanılan biyokimyasal parametrelerden biri olarak tanımlanmıştır. Ovaryan rezervin azalması durumunda küçük antral folikül sayısı ve granüloza hücre kitlesi azalır. Bu durum inhibin B üretiminin azalmasına ve serum inhibin B düzeylerinde düşüşe yol açar (64).

Bazal inhibin B düzeyinin düşük olması, infertilite değerlendirmesi yapılan kadınlarda zayıf ovaryan yanıt, düşük oosit sayısı ve kontrollü ovaryan hiperstimülasyona yetersiz yanıt ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle inhibin B bazı çalışmalarda ovaryan rezervin erken biyokimyasal belirteçlerinden biri olarak tanımlanmıştır (73).

-Referans değerler

Erken foliküler fazda serum inhibin B düzeyi genellikle 45–200 pg/mL aralığında bulunmaktadır. Ancak inhibin B için klinik pratikte evrensel olarak kabul edilmiş kesin bir cut-off değeri bulunmamaktadır. Ölçülen değerler kullanılan assay yöntemine, yaşa ve bireysel ovaryan rezerv farklılıklarına bağlı olarak değişiklik gösterebilir (64).

-Klinik sınırlılıklar

İnhibin B ölçümünün ovaryan rezerv değerlendirmesinde bazı önemli sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle inhibin B düzeyleri menstrual siklus boyunca belirgin değişkenlik gösterebilir ve ölçüm zamanına oldukça duyarlıdır. Ayrıca inhibin B düzeyi küçük antral foliküllerin fonksiyonel aktivitesini yansıtır; ancak primordial folikül havuzunun gerçek büyüklüğünü doğrudan göstermez (72).

Bu nedenlerle günümüzde ovaryan rezerv değerlendirmesinde inhibin B ölçümü tek başına yeterli kabul edilmemekte ve genellikle anti-Müllerian hormon (AMH) düzeyi ve antral folikül sayısı (AFC) gibi daha stabil parametrelerle birlikte değerlendirilmektedir. Klinik uygulamada AMH ölçümü, siklus içi değişkenliğinin daha düşük olması nedeniyle inhibin B'ye kıyasla daha yaygın kullanılmaktadır (73).

2.3.1.6. Dinamik testler

Over rezervinin değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler genel olarak bazal (statik) testler ve dinamik testler olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Bazal testler menstrual siklusun erken foliküler fazında ölçülen hormon düzeylerine dayanırken, dinamik testler ovaryumun farmakolojik uyarıya verdiği hormonal yanıtın değerlendirilmesini amaçlamaktadır. Bu testlerde hipotalamo-hipofizer-ovaryan aks çeşitli ajanlarla uyarılarak ovaryumun steroidogenez kapasitesi ve foliküler aktivitesi dolaylı olarak değerlendirilmektedir (64).

Dinamik testlerin temel amacı ovaryumda bulunan fonksiyonel folikül havuzunun gonadotropin stimülasyonuna verdiği yanıtı ortaya koymaktır. Bu yaklaşım özellikle bazal hormon düzeylerinin ovaryan rezerv hakkında yeterli bilgi sağlamadığı

durumlarda geliştirilmiştir. Bununla birlikte son yıllarda anti-Müllerian hormon (AMH) ve antral folikül sayısı (AFC) gibi daha stabil ve klinik olarak daha güvenilir parametrelerin kullanılmaya başlanması ile birlikte dinamik testlerin kullanım sıklığı belirgin şekilde azalmıştır (12).

- **Clomiphene Citrate Challenge Test (CCCT):** Clomiphene Citrate Challenge Test, ovaryan rezervin değerlendirilmesinde tanımlanan en eski dinamik testlerden biridir. Testin temel prensibi klomifen sitratın hipotalamus düzeyinde östrojen reseptörlerini kompetitif olarak bloke etmesi ve bu sayede östrojenin negatif geri bildirim etkisini ortadan kaldırmasıdır. Bu durum hipofiz bezinden FSH sekresyonunun artmasına neden olur ve ovaryumun bu artmış gonadotropin uyarısına verdiği yanıt değerlendirilir (74).

Test protokolünde genellikle menstrual siklusun 3. gününde bazal FSH düzeyi ölçülür. Ardından siklusun 5–9. günleri arasında günlük 100 mg klomifen sitrat uygulanır ve 10. günde FSH düzeyi yeniden değerlendirilir. Normal ovaryan rezervi olan bireylerde granüloza hücrelerinden salgılanan inhibin ve estradiol hormonları hipofiz üzerine negatif geri bildirim oluşturarak FSH düzeylerinin aşırı yükselmesini engeller. Buna karşılık ovaryan rezervin azaldığı durumlarda bu geri bildirim mekanizması zayıflar ve klomifen sonrası FSH düzeyleri daha yüksek ölçülebilir (75).

Bu nedenle hem bazal hem de stimülasyon sonrası ölçülen FSH değerlerinin yüksek olması, ovaryan rezervde azalma ile ilişkilendirilebilmektedir (76).

- **Exogenous FSH Ovarian Reserve Test (EFORT):** Exogenous FSH Ovarian Reserve Test, ovaryumun dışarıdan verilen gonadotropin uyarısına verdiği steroid yanıtın değerlendirilmesine dayanır. Bu testte kullanılan temel yaklaşım eksojen FSH uygulamasının granüloza hücrelerinde steroidogenez sürecini aktive ederek estradiol ve inhibin B üretimini artırmasıdır (77).

Testin uygulanmasında menstrual siklusun 3. gününde bazal hormon düzeyleri ölçülür. Daha sonra hastaya genellikle 300 IU rekombinant FSH uygulanır. Uygulamadan yaklaşık 24 saat sonra estradiol ve inhibin B düzeyleri yeniden ölçülür.

Ovaryan rezervin yeterli olduğu durumlarda FSH uyarısı sonrasında estradiol ve inhibin B düzeylerinde belirgin bir artış gözlenirken, azalmış ovaryan rezervde bu yanıt daha sınırlı kalmaktadır (78).

Bu test ovaryumun steroidogenez kapasitesini değerlendirme açısından teorik olarak yararlı bilgiler sağlayabilmektedir. Ancak eksojen gonadotropin kullanımı gerektirmesi ve test protokolünün nispeten kompleks olması nedeniyle klinik uygulamada sınırlı kullanılmaktadır (79).

- **Gonadotropin Agonist Stimulation Test (GAST):** Gonadotropin Agonist Stimulation Test, hipofiz bezinden endojen gonadotropin salınımını artırarak ovaryumun hormonal yanıtını değerlendirmeyi amaçlayan bir testtir. GnRH agonistleri uygulandığında başlangıçta hipofizde gonadotropin sekresyonunda geçici bir artış (flare etkisi) meydana gelir. Bu durum FSH ve LH düzeylerinde yükselmeye ve ovaryan steroid üretiminin uyarılmasına neden olur (80).

Test protokolünde GnRH agonisti uygulandıktan sonra belirli zaman aralıklarında serum estradiol düzeyleri ölçülür. Normal ovaryan rezervi olan kadınlarda bu stimülasyon sonrasında estradiol düzeylerinde belirgin artış görülürken, azalmış ovaryan rezerv durumunda estradiol yanıtı daha düşük düzeyde kalmaktadır (81).

- **hMG Stimulation Test:** Human menopausal gonadotropin (hMG) stimülasyon testi, FSH ve LH içeren gonadotropin preparatlarının uygulanmasını takiben ovaryan steroidogenez yanıtının değerlendirilmesine dayanmaktadır. hMG uygulaması ovaryumda foliküler steroid üretimini uyarır ve bunun sonucunda serum estradiol düzeylerinde artış meydana gelir (82).

Test sırasında gonadotropin uygulamasını takiben belirli aralıklarla estradiol düzeyi ölçülür. Estradiol yanıtının düşük olması ovaryumun gonadotropin stimülasyonuna sınırlı yanıt verdiğini gösterebilir ve bu durum azalmış ovaryan rezerv ile ilişkilendirilebilir. Bununla birlikte gonadotropin kullanımını gerektirmesi ve standart bir uygulama protokolünün bulunmaması nedeniyle bu test klinik pratikte yaygın olarak kullanılmamaktadır (83).

-Dinamik testlerin günümüzdeki klinik değeri

Dinamik testler ovaryumun fonksiyonel kapasitesini değerlendirmeye yönelik önemli bilgiler sağlayabilmekle birlikte bazı önemli sınırlılıklara sahiptir. Bu testlerin uygulanması zaman alıcıdır, farmakolojik stimülasyon gerektirir ve maliyetleri bazal testlere göre daha yüksektir. Ayrıca test sonuçlarının yorumlanmasında kullanılan eşik değerler farklı çalışmalar arasında değişkenlik gösterebilmektedir (12).

Günümüzde yapılan çalışmalar, AMH düzeyi ve antral folikül sayısının ovaryan rezerv değerlendirmesinde daha yüksek prediktif değere sahip olduğunu göstermektedir. Bu nedenle modern klinik uygulamada ovaryan rezerv değerlendirmesi çoğunlukla bazal hormon ölçümleri ve ultrasonografik parametreler ile yapılmakta, dinamik testler ise daha sınırlı durumlarda kullanılmaktadır (64,12).

2.3.2 Ultrasonografik Belirteçler

Over rezervinin değerlendirilmesinde ultrasonografik yöntemler, ovaryumda bulunan folikül havuzunun morfolojik özelliklerinin doğrudan görüntülenmesine olanak sağlayan önemli tanısal araçlardır. Günümüzde transvajinal ultrasonografi (TVUS), ovaryan rezerv değerlendirmesinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemi olup yüksek çözünürlük sağlaması, noninvaziv olması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle klinik pratikte geniş kullanım alanı bulmaktadır. Ultrasonografik inceleme sayesinde ovaryumun boyutu, stromal yapısı ve gelişmekte olan küçük foliküllerin sayısı değerlendirilebilir. Bu parametreler ovaryumun fonksiyonel kapasitesi ve yardımcı üreme tekniklerine verilecek yanıtın öngörülmesi açısından önemli bilgiler sağlamaktadır (64).

Ultrasonografik değerlendirme sırasında en sık kullanılan parametreler antral folikül sayısı (AFC) ve ovaryan volümolup, bazı çalışmalarda ovaryan stromal kan akımı da değerlendirmeye dahil edilmektedir. Bu parametreler arasında özellikle antral folikül sayısı, ovaryan rezerv ile en güçlü ilişkiyi gösteren ultrasonografik belirteçlerden biri olarak kabul edilmektedir (84).

-Transvajinal ultrasonografinin uygulanması: Over rezervinin ultrasonografik değerlendirilmesinde tercih edilen yöntem transvajinal

ultrasonografidir. Transvajinal prob kullanımı, pelvik organların yüksek çözünürlükte görüntülenmesine olanak sağlayarak küçük foliküler yapıların daha doğru şekilde tespit edilmesini mümkün kılar. Ultrasonografik değerlendirme genellikle menstrual siklusun erken foliküler fazında (siklusun 2–5. günleri arasında) yapılmaktadır. Bu dönemde ovaryumda dominant folikül gelişimi henüz başlamamış olduğu için küçük antral foliküller daha net bir şekilde görüntülenebilmektedir (12).

Ultrasonografi sırasında her iki ovaryum sistematik olarak değerlendirilir. Ovaryumun uzun eksen, transversal ve oblik kesitleri incelenerek foliküler yapıların dağılımı, stromal yoğunluk ve ovaryan boyut belirlenir. Bu değerlendirme sırasında özellikle antral foliküllerin sayısı ve çapları kaydedilir (85).

- **Antral Folikül Sayısı (AFC):** Antral folikül sayısı, ovaryumda bulunan küçük antral foliküllerin transvajinal ultrasonografi ile sayılması esasına dayanan bir parametredir. Antral foliküller genellikle 2–10 mm çapında olup erken foliküler gelişim evresindeki folikülleri temsil eder. Bu foliküller primordial folikül havuzundan gelişen erken büyüme fazındaki folikülleri yansıttığı için ovaryan rezervin değerlendirilmesinde önemli bir belirteç olarak kabul edilmektedir (86).

AFC ölçümü sırasında her iki ovaryumda bulunan tüm antral foliküller sayılarak toplam antral folikül sayısı hesaplanır. Bu sayım sırasında ultrasonografide hipoekoik yuvarlak yapılar şeklinde izlenen foliküller tek tek değerlendirilir. Folikül çapı genellikle iki ortogonal düzlemde ölçülerek ortalama değer hesaplanır (87).

Yapılan histolojik ve klinik çalışmalar, antral folikül sayısının ovaryumda bulunan primordial folikül havuzu ile anlamlı korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu nedenle AFC, over rezervinin değerlendirilmesinde en güvenilir ultrasonografik parametrelerden biri olarak kabul edilmektedir. Ayrıca AFC'nin kontrollü ovaryan hiperstimülasyon sırasında gelişen folikül sayısı ve elde edilen oosit sayısı ile de güçlü korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (88).

AFC'nin klinik sınıflandırılması

Toplam antral folikül sayısına göre ovaryan rezerv aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir:

- AFC <5: belirgin azalmış ovaryan rezerv
- AFC 5–7: düşük rezerv
- AFC 8–15: normal ovaryan rezerv
- AFC >15–20: yüksek folikül havuzu (polikistik over sendromu ile ilişkili olabilir)

Bu sınıflandırma klinik pratikte yardımcı olmakla birlikte kullanılan ultrasonografi cihazı ve popülasyon özelliklerine göre değişiklik gösterebilmektedir (89).

- **Over Volümü:** Ovaryan volüm ölçümü, over rezervinin ultrasonografik değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer parametredir. Ovaryumun uzunluk, genişlik ve anteroposterior çapı ölçülerek ovaryan volüm hesaplanmaktadır. Hesaplamada genellikle elipsoid hacim formülü kullanılmaktadır:

  Over volümü = uzunluk × genişlik × yükseklik × 0.523

Reprodüktif çağdaki kadınlarda ovaryan volüm genellikle 3–10 cm^3 arasında değişmektedir. Reprodüktif yaşın ilerlemesiyle birlikte primordial folikül sayısında meydana gelen azalma ovaryum boyutunda küçülmeye neden olabilir. Bununla birlikte ovaryan volüm ölçümünün over rezervini değerlendirmedeki prediktif değeri, antral folikül sayısına kıyasla daha sınırlı kabul edilmektedir (90).

- **Ovarian Stromal Kan Akımı:** Renkli Doppler ultrasonografi kullanılarak ovaryan stromal kan akımının değerlendirilmesi de ovaryan fonksiyon hakkında ek bilgiler sağlayabilmektedir. Ovaryan stromada bulunan arteriyel damarların rezistans indeksi (RI) ve pulsatilite indeksi (PI) gibi parametreleri ölçülerek stromal vaskülarite hakkında bilgi elde edilir (91).

Bazı çalışmalarda stromal kan akımının artmış olmasının ovaryan steroidogenez aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte Doppler ölçümlerinin operatör bağımlı olması ve sonuçların farklı çalışmalarda değişkenlik göstermesi nedeniyle stromal kan akımı ölçümü ovaryan rezerv değerlendirmesinde rutin bir yöntem olarak kabul edilmemektedir (92).

-Ultrasonografik Değerlendirme ile Biyokimyasal Belirteçlerin İlişkisi: Ultrasonografik parametreler ile biyokimyasal belirteçler arasında önemli ilişkiler bulunmaktadır. Özellikle antral folikül sayısı ile anti-Müllerian hormon (AMH) düzeyi arasında güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Her iki parametre de ovaryumda bulunan küçük antral folikül havuzunu yansıttığı için ovaryan rezerv değerlendirmesinde birlikte kullanıldıklarında daha güvenilir sonuçlar elde edilebilmektedir (88).

Bu nedenle günümüzde infertilite değerlendirmesinde ovaryan rezervin belirlenmesinde AFC ve AMH ölçümü birlikte kullanılan en önemli parametreler arasında yer almaktadır. Bu iki göstergenin birlikte değerlendirilmesi, kontrollü ovaryan hiperstimülasyona verilecek yanıtın öngörülmesi açısından da önemli bilgiler sağlamaktadır (64,88).

2.3.3. Yardımcı Üreme Teknikleri

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT), infertilite tedavisinde kullanılan ileri yöntemler olup ovaryumun fonksiyonel kapasitesi hakkında klinik açıdan önemli bilgiler sağlayabilmektedir. Over rezervinin değerlendirilmesinde kullanılan biyokimyasal ve ultrasonografik parametreler ovaryumda bulunan folikül havuzunun büyüklüğü hakkında dolaylı bilgi verirken, yardımcı üreme teknikleri sırasında elde edilen klinik yanıt ovaryumun gonadotropin stimülasyonuna verdiği gerçek fonksiyonel yanıtın değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Bu nedenle yardımcı üreme teknikleri, ovaryan rezervin klinik pratikte değerlendirilmesinde tamamlayıcı bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir (64).

- **Kontrollü ovaryan stimülasyon ve ovaryan yanıt**

Yardımcı üreme tekniklerinin temel aşamalarından biri kontrollü ovaryan stimülasyondur. Bu yöntemde rekombinant veya üriner kaynaklı gonadotropinler kullanılarak ovaryumda birden fazla folikülün eş zamanlı gelişmesi amaçlanmaktadır. Gonadotropin uygulaması sonrası gelişen folikül sayısı, elde edilen oosit sayısı ve serum estradiol düzeylerindeki değişim ovaryumun stimülasyona verdiği yanıtı ortaya koymaktadır (84).

Normal ovaryan rezervi bulunan kadınlarda kontrollü ovaryan stimülasyon sonrasında birden fazla folikül gelişimi gözlenir ve buna bağlı olarak daha yüksek sayıda oosit elde edilir. Buna karşılık ovaryan rezervin azaldığı durumlarda foliküler gelişim sınırlı kalmakta ve elde edilen oosit sayısı daha düşük olmaktadır. Bu nedenle stimülasyon sırasında gözlenen ovaryan yanıt, ovaryumda bulunan fonksiyonel folikül havuzunun büyüklüğünü dolaylı olarak yansıtan klinik bir gösterge olarak değerlendirilmektedir (93).

- **Zayıf ovaryan yanıt kavramı**

Yardımcı üreme tekniklerinde ovaryumun gonadotropin stimülasyonuna beklenenden düşük yanıt vermesi zayıf ovaryan yanıt olarak tanımlanmaktadır. Bu durum genellikle ovaryan rezervin azaldığını düşündüren klinik bir bulgudur. Stimülasyon sikluslarında sınırlı sayıda folikül gelişmesi, düşük serum estradiol düzeyleri ve az sayıda oosit elde edilmesi zayıf ovaryan yanıtın başlıca özellikleri arasında yer almaktadır (94).

Zayıf ovaryan yanıtın tanımlanması amacıyla Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) tarafından Bologna kriterleri geliştirilmiştir. Bu kriterlere göre aşağıdaki üç durumdan en az ikisinin varlığı zayıf ovaryan yanıtı düşündürmektedir:

- ileri maternal yaş veya ovaryan rezerv azalması için risk faktörlerinin bulunması
- önceki kontrollü ovaryan stimülasyon sikluslarında üçten az oosit elde edilmesi

- düşük antral folikül sayısı veya düşük AMH düzeyi gibi rezerv göstergelerinin bulunması

Bu kriterler yardımcı üreme teknikleri sırasında gözlenen ovaryan yanıtın rezerv değerlendirmesinde kullanılmasına olanak sağlamaktadır (93).

- **Oosit sayısının değerlendirilmesi**

Yardımcı üreme teknikleri sırasında elde edilen oosit sayısı, ovaryumun fonksiyonel kapasitesini değerlendirmede kullanılan önemli parametrelerden biridir. Ovaryumda bulunan gelişebilir folikül sayısı arttıkça kontrollü ovaryan stimülasyon sonrasında elde edilen oosit sayısı da artmaktadır. Bu nedenle düşük oosit sayısı genellikle azalmış ovaryan rezerv ile ilişkilendirilirken, yüksek oosit sayısı daha geniş bir foliküler havuzun varlığına işaret edebilmektedir (95).

Bununla birlikte elde edilen oosit sayısı yalnızca ovaryan rezervi değil aynı zamanda uygulanan stimülasyon protokolünü, kullanılan gonadotropin dozlarını ve bireysel farmakolojik yanıt farklılıklarını da yansıtabilmektedir. Bu nedenle oosit sayısının ovaryan rezerv değerlendirmesinde tek başına kullanılması yeterli görülmemekte ve diğer rezerv belirteçleri ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (96).

- **Yardımcı üreme tekniklerinin klinik değeri**

Yardımcı üreme teknikleri sırasında elde edilen klinik veriler ovaryan rezerv hakkında önemli bilgiler sağlayabilmekle birlikte bu yöntemler genellikle infertilite tedavisinin bir parçası olarak uygulanmaktadır. Bu nedenle yardımcı üreme teknikleri over rezervinin belirlenmesinde birincil tanısal yöntem olarak değil, daha çok ovaryumun stimülasyona verdiği fonksiyonel yanıtın değerlendirilmesine yönelik tamamlayıcı bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir (64).

Günümüzde over rezervinin değerlendirilmesinde en güvenilir parametreler arasında anti-Müllerian hormon (AMH) düzeyi ve antral folikül sayısı (AFC) yer almaktadır. Yardımcı üreme teknikleri sırasında elde edilen ovaryan yanıt ise bu

parametrelerin klinik olarak doğrulanmasına katkı sağlayan bir gösterge niteliği taşımaktadır (12).

2.4 KONTRASEPTİF YÖNTEMLER

Hormonal kontraseptif yöntemler, üreme sisteminin endokrin düzenleyici mekanizmaları üzerinde etkili olarak gebeliğin oluşmasını engellemektedir. Bu yöntemler başlıca hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksı baskılayarak gonadotropin salınımını azaltmakta ve ovulasyonun gerçekleşmesini önlemektedir. Ayrıca servikal mukusun kıvamını artırarak sperm geçişini zorlaştırmakta ve endometriyumda implantasyon için uygun olmayan bir ortam oluşturmaktadır (60). Hormonal kontraseptifler farklı uygulama yollarına göre çeşitli alt gruplara ayrılmaktadır.

2.4.1. Oral Kontraseptifler

- **Kombine oral kontraseptifler**
  Östrojen ve progesteron türevlerinin birlikte bulunduğu preparatlardır. En sık kullanılan östrojen bileşeni etinil estradiol olup progestin komponenti levonorgestrel, desogestrel, gestoden veya drospirenon gibi farklı ajanlardan oluşabilmektedir. Bu preparatlar LH ve FSH salınımını baskılayarak ovulasyonu inhibe etmekte ve fertilizasyon olasılığını azaltmaktadır (99).

- **Sadece Progesteron İçeren Kontraseptifler**

Progesteron içeren kontraseptifler östrojen içermeyen preparatlar olup özellikle östrojen kullanımının uygun olmadığı bireylerde tercih edilmektedir. Bu grupta:

- progesteron içeren oral preparatlar (mini-pill)
- depo progesteron enjeksiyonları
- subdermal implantlar

yer almaktadır. Bu yöntemler servikal mukus kalınlaşması ve endometriyal değişiklikler aracılığıyla fertilizasyonu zorlaştırmaktadır (100).

- **Transdermal Patch ve Vajinal Halka**

Transdermal kontraseptif patch ve vajinal halka kombine hormonal kontraseptiflerin alternatif uygulama yollarıdır. Bu sistemler hormonların sistemik dolaşıma sürekli ve stabil bir şekilde verilmesini sağlayarak ovulasyon baskılanmasına katkıda bulunur (101).

2.4.2.İntrauterin Kontraseptif Yöntemler

İntrauterin kontraseptif yöntemler uterin kavite içerisine yerleştirilen ve uzun süreli kontraseptif etki sağlayan araçlardır. Yüksek etkinlik oranları ve uzun süreli koruma sağlamaları nedeniyle uzun etkili geri dönüşümlü kontraseptif yöntemler arasında yer almaktadır (102).

Bu yöntemler iki ana gruba ayrılmaktadır.

2.4.2.1. Bakırlı rahim içi araçlar

Bakırlı rahim içi araçlar uterin kaviteye yerleştirilen ve bakır iyonlarının oluşturduğu lokal etkiler aracılığıyla kontrasepsiyon sağlayan cihazlardır. Bakır iyonlarının oluşturduğu inflamatuvar reaksiyon sperm motilitesini azaltmakta ve fertilizasyon sürecini inhibe etmektedir. Ayrıca sperm ve oosit etkileşimini azaltarak gebelik oluşumunu engellediği düşünülmektedir (103).

2.4.2.2. Hormonal intrauterin sistemler

Hormonal intrauterin sistemler uterin kavite içerisinde sürekli düşük doz levonorgestrel salınımı sağlayan kontraseptif araçlardır. Bu sistemlerde kontraseptif etki başlıca:

- servikal mukusun kalınlaşması
- endometriyal proliferasyonun baskılanması
- sperm geçişinin azalması

mekanizmaları aracılığıyla ortaya çıkmaktadır. Bu grupta en yaygın kullanılan sistem levonorgestrel salan intrauterin sistem (Mirena) olarak bilinmektedir (104).

2.4.2.3. Bariyer yöntemleri

Bariyer yöntemleri sperm ile oositin karşılaşmasını fiziksel olarak engelleyerek kontraseptif etki göstermektedir. Bu yöntemler sistemik hormonal etki oluşturmadıkları için özellikle hormonal kontrasepsiyon kullanmak istemeyen bireyler tarafından tercih edilmektedir (105).

Bu grupta yer alan başlıca yöntemler şunlardır:

- Erkek Kondomu: Lateks veya sentetik polimerlerden üretilen ve penis üzerine yerleştirilen bir bariyer oluşturarak ejakülatın vajinal kaviteye geçişini engellemektedir. Seminal sıvının vajinal ortam ile temasını önleyerek fertilizasyonu engellemesinin yanı sıra, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların bulaş riskini azaltabilen önemli bir koruyucu yöntemdir (105).

- Kadın Kondomu: Vajinal kanal içerisine yerleştirilen ve vajina duvarlarını kaplayarak spermatozoaların servikse ulaşmasını mekanik olarak engelleyen bir bariyer oluşturmaktadır. Bu yöntem aynı zamanda genital sekresyonların temasını azaltarak bazı cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlara karşı kısmi koruyuculuk sağlayabilmektedir.

- Diyafram ve Servikal Kap: Vajinal yoldan yerleştirilen ve serviks üzerine oturarak servikal osu kapatan bariyer araçlardır. Bu yöntemler spermatozoaların uterin kaviteye geçişini engelleyerek fertilizasyon olasılığını azaltmaktadır. Kontraseptif etkinliğin artırılması amacıyla genellikle spermisid içeren preparatlarla birlikte kullanılmaları önerilmektedir.

- Spermisidler: Nonoksinol-9 gibi yüzey aktif maddeler içeren kimyasal ajanlar olup sperm hücrelerinin hücre membranını bozarak sperm motilitesini azaltmakta ve spermatozoaların fertilizasyon kapasitesini düşürmektedir.

Bariyer yöntemleri aynı zamanda cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların bulaş riskini azaltabilmeleri açısından da önemli bir koruyucu etkiye sahiptir. Hormonal kontraseptif yöntemlere kıyasla daha düşük etkinlik oranlarına sahip olmakla birlikte, sistemik hormonal etki oluşturmamaları ve bazı yöntemlerin cinsel yolla bulaşan

enfeksiyonlara karşı koruyucu özellik göstermeleri nedeniyle önemli kontrasepsiyon seçenekleri arasında yer almaktadır (105).

2.4.2.4. Doğal aile planlaması yöntemleri

Doğal aile planlaması yöntemleri, kadının menstrual siklusu boyunca fertil ve infertil dönemlerin belirlenmesine dayanan kontraseptif yaklaşımlardır. Bu yöntemlerde ovulasyon zamanının çeşitli fizyolojik bulgular aracılığıyla tahmin edilmesi ve fertil dönemde cinsel ilişkiden kaçınılması temel prensibi oluşturmaktadır. Doğal yöntemlerin etkinliği siklus düzenliliği, bireylerin yöntemi doğru uygulaması ve kullanıcı uyumuna bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir (106).

Bu grupta yer alan yöntemler şunlardır:

- **Takvim (ritim) yöntemi:** Önceki menstrual siklusların uzunlukları değerlendirilerek fertil günlerin hesaplanmasına dayanır. Bu yöntemde ovulasyonun gerçekleşme olasılığı yüksek olan günlerde cinsel ilişkiden kaçınılması önerilmektedir (106).

- **Bazal vücut ısısı yöntemi:** Ovulasyon sonrasında luteal fazda progesteronun termojenik etkisi nedeniyle bazal vücut ısısında yaklaşık 0.3–0.5 °C'lik artış meydana gelmektedir. Günlük bazal ısı ölçümleri takip edilerek ovulasyonun gerçekleştiği dönem retrospektif olarak belirlenebilir (107).

- **Servikal mukus yöntemi (Billings yöntemi):** Menstrual siklus sırasında servikal mukusun miktar ve kıvamı östrojen düzeylerine bağlı olarak değişmektedir. Ovulasyona yakın dönemde mukusun daha berrak ve elastik hale gelmesi fertil dönemin belirlenmesinde kullanılmaktadır (107).

- **Semptotermal yöntem:** Bazal vücut ısısı ölçümleri, servikal mukus değişiklikleri ve bazı siklik semptomların birlikte değerlendirilmesine dayanan kombine bir yöntemdir. Birden fazla fizyolojik belirtecin kullanılması fertil dönemin belirlenmesinde doğruluğu artırabilmektedir (97).

- **Laktasyonel amenore yöntemi (LAM):** Doğum sonrası dönemde sık ve etkin emzirme ile artan prolaktin düzeylerinin hipotalamo-hipofizer-ovaryan aks

üzerinde baskılayıcı etkisi bulunmakta ve ovulasyonun gecikmesine neden olmaktadır. Bu yöntem özellikle postpartum ilk altı ay içinde belirli koşullar sağlandığında kontraseptif koruma sağlayabilmektedir (20).

2.4.2.5. Kalıcı kontrasepsiyon yöntemleri

Kalıcı kontrasepsiyon yöntemleri fertilitenin geri dönüşümsüz olarak sonlandırılmasını amaçlayan cerrahi girişimlerdir. Genellikle çocuk sayısını tamamlamış bireylerde tercih edilmektedir (107).

Başlıca yöntemler:

- Tüp ligasyonu: Tüp ligasyonu, fallop tüplerinin cerrahi olarak bağlanması, kesilmesi veya çeşitli yöntemlerle oklüde edilmesi yoluyla gerçekleştirilen bir kontrasepsiyon yöntemidir. Bu işlem sonucunda ovaryumdan salınan oosit ile sperm hücrelerinin tubal düzeyde karşılaşması engellenmekte ve fertilizasyon oluşmamaktadır. Tüp ligasyonu laparoskopik cerrahi, minilaparotomi veya postpartum dönemde uygulanabilen tekniklerle gerçekleştirilebilmektedir. Yüksek kontraseptif etkinliğe sahip olması nedeniyle dünya genelinde en sık uygulanan kalıcı kontrasepsiyon yöntemlerinden biri olarak kabul edilmektedir (20).

- Vazektomi: Vazektomi, erkeklerde vas deferensin cerrahi olarak kesilmesi veya bağlanması ile spermatozoaların ejakülat içerisine geçişinin engellenmesine dayanan bir sterilizasyon yöntemidir. Bu işlem sonrasında testislerde sperm üretimi devam etmekle birlikte, sperm hücreleri ejakülat içerisine taşınamaz. Genellikle lokal anestezi altında uygulanabilen vazektomi, düşük komplikasyon oranı ve yüksek kontraseptif etkinliği nedeniyle güvenilir bir kalıcı kontrasepsiyon yöntemi olarak değerlendirilmektedir (108).

Kalıcı kontrasepsiyon yöntemleri yüksek etkinliğe sahip olmakla birlikte, fertilitenin geri dönüşünün çoğu zaman mümkün olmaması nedeniyle işlem öncesinde bireylere ayrıntılı danışmanlık verilmesi ve yöntemin kalıcı niteliğinin açıklanması önem taşımaktadır (97).

2.5. KOMBİNE ORAL KONTRASEPTİFLER

Oral kontraseptifler, gebeliğin önlenmesi amacıyla kullanılan en yaygın hormonal kontraseptif yöntemlerden biridir. İlk kez 1960'lı yıllarda klinik kullanıma girmelerinden sonra içerikleri ve dozları önemli ölçüde geliştirilmiş, günümüzde daha düşük östrojen dozları ve farklı progestin türleri içeren preparatlar kullanıma sunulmuştur. Bu gelişmeler hem kontraseptif etkinliğin korunmasını hem de yan etki profilinin azaltılmasını sağlamıştır (98).

Oral kontraseptifler temel olarak hipotalamo-hipofizer-ovaryan aks üzerinde etkili olarak ovulasyonu baskılar. Kombine oral kontraseptif preparatların büyük çoğunluğu etinil estradiol ile birlikte çeşitli sentetik progestinlerin kombinasyonunu içerir. Östrojen komponenti hipofiz düzeyinde folikül stimüle edici hormon (FSH) sekresyonunu baskılayarak erken foliküler gelişimi sınırlar. Buna karşılık progestin komponenti luteinizan hormon (LH) pikinin oluşmasını engelleyerek ovulasyonun gerçekleşmesini inhibe eder. Bu iki mekanizmanın birlikte etkisi sonucunda dominant folikül gelişimi baskılanır ve ovulasyon gerçekleşmez (60).

Oral kontraseptiflerin kontraseptif etkisi yalnızca ovulasyonun inhibisyonu ile sınırlı değildir. Progestin etkisiyle servikal mukusun viskozitesi artar ve spermatozoaların servikal kanaldan uterin kaviteye geçişi zorlaşır. Ayrıca endometriyumda proliferatif aktivite baskılanır ve implantasyon için uygun olmayan bir ortam oluşur. Bunun yanında tubal motilitede ve tubal sekresyonlarda meydana gelen değişiklikler de fertilizasyon sürecini olumsuz yönde etkileyebilir (109).

Günümüzde kullanılan oral kontraseptif preparatlar genel olarak üç ana grupta değerlendirilmektedir: kombine oral kontraseptifler, yalnızca progestin içeren preparatlar ve uzatılmış ya da sürekli kullanım rejimleri. Kombine preparatlar en sık kullanılan form olup farklı progestin türleri içerebilir. Levonorgestrel, desogestrel, gestoden, drospirenon ve dienogest gibi progestinler modern oral kontraseptif preparatlarda yaygın olarak kullanılan ajanlar arasındadır. Kullanılan progestin tipine bağlı olarak preparatların androjenik, antiandrojenik veya antimineralokortikoid etkileri değişiklik gösterebilir (110).

Kombine oral kontraseptifler genellikle 21 gün aktif hormon içeren tablet ve bunu izleyen 7 günlük hormon içermeyen dönem şeklinde kullanılmaktadır. Bu hormon içermeyen dönemde endometriyal çekilme kanaması meydana gelir. Son yıllarda ise 24/4 rejimleri veya sürekli kullanım şemaları gibi farklı dozlama stratejileri geliştirilmiştir. Bu yaklaşımlar özellikle dismenore, endometriozis ve ağır menstrüel kanama gibi durumlarda ek klinik fayda sağlayabilmektedir (111).

Oral kontraseptifler yalnızca kontraseptif amaçla değil, çeşitli jinekolojik ve endokrinolojik durumların tedavisinde de yaygın biçimde kullanılmaktadır. Bu ilaçların hipotalamo-hipofizer aks üzerindeki düzenleyici etkileri ve endometriyal proliferasyonu baskılayıcı özellikleri farklı klinik durumlarda terapötik fayda sağlayabilmektedir (112).

2.5.1. Oral Kontraseptiflerin Endikasyonları

Oral kontraseptiflerin temel kullanım amacı etkili ve geri dönüşümlü kontrasepsiyon sağlamaktır. Düzenli kullanıldığında kombine oral kontraseptiflerin gebelikten koruyuculuğu oldukça yüksektir ve başarısızlık oranı düşüktür (105).

Bununla birlikte oral kontraseptifler birçok non-kontraseptif tıbbi endikasyonda da kullanılmaktadır. Menstrüel siklus düzensizliklerinin düzenlenmesi, disfonksiyonel uterin kanamanın kontrol altına alınması ve dismenorenin azaltılması bu endikasyonların başında gelmektedir. Ovulasyonun baskılanması ve endometriyal proliferasyonun kontrol altına alınması sayesinde menstrüel kanama miktarında azalma ve siklus düzenlenmesi sağlanabilmektedir (113).

Ayrıca oral kontraseptifler polikistik over sendromu olan hastalarda hiperandrojenizm bulgularının kontrolünde sıklıkla kullanılmaktadır. Gonadotropin sekresyonunun baskılanması ve androjen üretiminin azalması sonucunda hirsutizm ve akne gibi klinik bulgularda iyileşme görülebilmektedir. Bunun yanı sıra endometriozis, premenstrüel sendrom ve akne vulgaris gibi durumların tedavisinde de oral kontraseptiflerden yararlanılmaktadır (114).

Uzun süreli oral kontraseptif kullanımının endometriyal ve over kanseri riskini azaltabileceği de çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Bu koruyucu

etkinin kullanım süresi ile ilişkili olduğu ve ilacın kesilmesinden sonra uzun yıllar devam edebildiği bildirilmektedir (115).

2.5.2. Oral Kontraseptiflerin Kontrendikasyonları

Oral kontraseptiflerin kullanımı bazı klinik durumlarda kontrendike olabilir. Bu durumların çoğu özellikle östrojen komponentinin tromboembolik ve kardiyovasküler riskleri artırabilmesi ile ilişkilidir. Bu nedenle oral kontraseptif başlanmadan önce bireysel risk faktörlerinin ayrıntılı şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir (116).

Kombine oral kontraseptiflerin mutlak kontrendikasyonları arasında aktif veya geçirilmiş venöz tromboemboli öyküsü, iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, aura ile seyreden migren, kontrolsüz hipertansiyon, aktif karaciğer hastalığı, hepatik tümörler ve östrojen bağımlı maligniteler yer almaktadır. Ayrıca gebelik varlığında ve 35 yaş üzerinde yoğun sigara kullanan kadınlarda da kombine oral kontraseptiflerin kullanımı önerilmemektedir (117).

Bunun dışında bazı durumlar göreceli kontrendikasyon olarak değerlendirilmektedir ve bu hastalarda kontraseptif yöntem seçimi yapılırken bireysel risk-fayda değerlendirmesi yapılmalıdır. Kontrollü hipertansiyon, diyabet mellitus, hiperlipidemi, obezite ve safra kesesi hastalıkları bu grupta yer alabilecek klinik durumlar arasındadır (118).

Bu nedenle oral kontraseptif başlanmadan önce ayrıntılı bir anamnez alınması ve hastanın kardiyovasküler risk faktörlerinin değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Özellikle tromboemboli öyküsü, sigara kullanımı ve metabolik hastalıkların varlığı dikkatle sorgulanmalıdır.

2.5.3 Oral Kontraseptif Seçiminde MEC Yaklaşımı ve Risk Değerlendirmesi

Hormonal kontraseptif yöntemlerin güvenli biçimde kullanılabilmesi için hastanın bireysel sağlık özelliklerinin ayrıntılı biçimde değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu amaçla geliştirilen **Medical Eligibility Criteria (MEC)** sistemi, kontraseptif yöntemlerin farklı klinik durumlarda kullanılabilirliğini standart bir

çerçevede değerlendirmeye olanak sağlamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından oluşturulan bu sistem, kontraseptif yöntemin sağlayacağı fayda ile potansiyel komplikasyon risklerinin karşılaştırılmasına dayanan bir risk–fayda yaklaşımını temel almaktadır (116).

MEC sınıflamasında kontraseptif yöntemler dört kategori altında değerlendirilmektedir. **Kategori 1**, yöntemin kullanımına yönelik herhangi bir kısıtlamanın bulunmadığını ifade ederken; **Kategori 2**, yöntemin kullanımından sağlanan yararın potansiyel risklerden daha fazla olduğunu göstermektedir. **Kategori 3**, yöntemin kullanımının çoğu durumda önerilmediği ancak başka seçenek bulunmadığında dikkatli klinik değerlendirme ile uygulanabileceği durumları kapsamaktadır. **Kategori 4** ise yöntemin kullanımının ciddi sağlık riski oluşturabileceğini ve kontrendike olduğunu göstermektedir (117).

Bu değerlendirme yapılırken özellikle bazı klinik risk faktörleri dikkate alınmaktadır. Tromboembolik ve kardiyovasküler hastalıklar, östrojen içeren kombine oral kontraseptiflerin kullanımında en önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır. Venöz tromboembolizm öyküsü, serebrovasküler hastalık, ciddi hipertansiyon veya ileri yaşta sigara kullanımı bulunan bireylerde kombine hormonal kontraseptiflerin kullanımı yüksek risk nedeniyle genellikle önerilmemektedir (118).

MEC değerlendirmesinde ayrıca metabolik hastalıklar, karaciğer patolojileri ve bazı nörolojik durumlar da göz önünde bulundurulmaktadır. Diyabet mellitus, ciddi dislipidemi, aktif karaciğer hastalığı veya aura ile seyreden migren gibi durumlar kontraseptif yöntem seçiminde dikkatle değerlendirilmesi gereken klinik faktörlerdir (119).

Bunun yanı sıra yaş, postpartum dönem, emzirme durumu ve obezite gibi klinik değişkenler de kontraseptif yöntemlerin güvenli kullanımını etkileyebileceğinden kontraseptif seçimi yapılırken bireysel risk faktörlerinin bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmesi gerekmektedir (120).

-Progestin Özelliklerine Göre Oral Kontraseptif Preparatlar

Kombine oral kontraseptif preparatların farmakolojik özellikleri büyük ölçüde içerdikleri progestin bileşenine bağlı olarak değişmektedir. Farklı progestinlerin reseptör düzeyindeki etkileri nedeniyle preparatlar androjenik, antiandrojenik veya antimineralokortikoid özellikler gösterebilmektedir (60).

Bazı progestinler androjenik aktivite gösterebilir. Levonorgestrel ve noretisteron gibi erken jenerasyon progestinler androjen reseptörleri üzerinde kısmi agonist etki oluşturabilmektedir. Bu nedenle akne veya hirsutizm gibi hiperandrojenizm bulgularının bulunduğu hastalarda bu tür preparatlar her zaman ilk tercih olmayabilir (121).

Buna karşılık bazı progestinler antiandrojenik özellik göstermektedir. Siproteron asetat, dienogest ve drospirenon gibi progestinler androjen reseptörleri üzerinde antagonist etki oluşturarak androjen etkisini azaltabilmektedir. Bu nedenle akne, sebore veya hirsutizm gibi hiperandrojenizm bulgularının bulunduğu klinik durumlarda bu preparatlar daha uygun bir seçenek olarak değerlendirilebilir (114).

Bazı modern progestinlerin ayrıca antimineralokortikoid etkileri de bulunmaktadır. Özellikle drospirenon, yapısal olarak spironolaktona benzeyen bir progestin olup sodyum retansiyonunu azaltıcı etkiler gösterebilmektedir. Bu özellik sayesinde sıvı tutulumu, ödem ve premenstrüel şişkinlik gibi semptomların azalmasına katkı sağlayabilmektedir (111).

-Fazik Yapıya Göre Oral Kontraseptif Preparatlar

Kombine oral kontraseptifler hormon dozunun siklus boyunca sabit kalıp kalmamasına göre monofazik, bifazik ve trifazik preparatlar olarak sınıflandırılmaktadır (98).

- **Monofazik preparatlar**, tüm aktif tabletlerde aynı miktarda östrojen ve progestin içerir. Kullanım kolaylığı ve kanama kontrolünün daha öngörülebilir olması nedeniyle klinik uygulamada en sık tercih edilen preparat grubunu oluşturmaktadır.

- **Bifazik preparatlar** ise siklusun farklı dönemlerinde hormon dozunun değiştiği preparatlardır. Bu yaklaşım fizyolojik hormonal değişiklikleri taklit etmeyi amaçlamakla birlikte monofazik preparatlara belirgin bir üstünlük gösterdiğine dair kesin kanıt bulunmamaktadır.
- **Trifazik preparatlar** siklus boyunca üç farklı hormon dozunun kullanıldığı preparatlardır. Bu preparatların geliştirilmesindeki temel amaç doğal menstrüel siklusa daha yakın bir hormonal profil oluşturmak ve bazı hastalarda hormonal yan etkileri azaltmaktır. Bununla birlikte klinik pratikte kullanım kolaylığı nedeniyle monofazik preparatlar çoğu zaman ilk tercih olarak değerlendirilmektedir (122).

-Oral Kontraseptiflerin Kullanım Rejimleri

Kombine oral kontraseptiflerin en klasik kullanım şekli 21 gün aktif hormon içeren tabletlerin alınması ve ardından 7 günlük hormon içermeyen bir ara verilmesi şeklindedir. Bu hormon içermeyen dönemde endometriyal çekilme kanaması meydana gelmektedir.

Son yıllarda hormon içermeyen dönemin kısaltıldığı veya tamamen ortadan kaldırıldığı alternatif kullanım rejimleri de geliştirilmiştir. Bu yaklaşımlar özellikle menstrüel semptomların azaltılması veya kanama kontrolünün iyileştirilmesi amacıyla tercih edilebilmektedir (123).

Bu kullanım rejimleri genel olarak şu şekilde sınıflandırılmaktadır:

- **24/4 rejimi:** 24 gün aktif hormon içeren tablet kullanımı ve ardından 4 günlük hormon içermeyen dönem.
- **Uzatılmış kullanım (extended regimen):** Birden fazla siklus boyunca aktif tablet kullanılması ve hormon içermeyen dönemin daha seyrek verilmesi.
- **Kesintisiz kullanım (continuous regimen):** Hormon içermeyen dönem bırakılmadan aktif tabletlerin sürekli kullanılması.

Kesintisiz veya uzatılmış kullanım özellikle dismenore, endometriozis ve ağır menstrüel kanama gibi durumlarda semptom kontrolünü artırmak amacıyla tercih

edilebilmektedir. Bunun yanı sıra bu kullanım şekilleri menstrüel kanama sıklığını azaltarak yaşam kalitesini artırabilmektedir (124).

2.6. RAHİM İÇİ ARAÇLAR (RİA)

Rahim içi araçlar, uterus kavitesine yerleştirilen ve uzun süreli kontrasepsiyon sağlayan cihazlar olup günümüzde uzun etkili geri dönüşümlü kontraseptif yöntemler (LARC) arasında önemli bir yer tutmaktadır. Kullanıcı uyumundan büyük ölçüde bağımsız olmaları, yüksek kontraseptif etkinlik göstermeleri ve uzun süre koruma sağlamaları nedeniyle dünya genelinde yaygın olarak tercih edilen yöntemler arasında yer almaktadır (98).

RİA'lar yerleştirildikten sonra yıllarca etkili olabilmekte ve çıkarılmalarının ardından fertilite kısa sürede geri dönebilmektedir. Bu özellikleri nedeniyle özellikle uzun süreli fakat geri dönüşümlü kontrasepsiyon isteyen bireyler için önemli bir seçenek oluşturmaktadır (125).

Günümüzde kullanılan rahim içi araçlar temel olarak iki ana grupta değerlendirilmektedir:

- Bakırlı rahim içi araçlar
- Levonorgestrel salınımlı rahim içi sistemler

Bu iki yöntem hem kontraseptif etki mekanizmaları hem de klinik etkileri bakımından bazı farklılıklar göstermektedir.

-Rahim İçi Araçların Etki Mekanizması: Rahim içi araçların kontraseptif etkisi tek bir biyolojik mekanizmaya bağlı değildir. Uterus içerisinde oluşan çeşitli lokal immünolojik, biyokimyasal ve hücresel değişikliklerin birleşimi fertilizasyon sürecini engelleyici bir ortam oluşturur (103).

- **Uterin inflamatuvar yanıt:** Rahim içi aracın uterus kavitesine yerleştirilmesiyle birlikte endometriumda aseptik bir inflamatuvar yanıt gelişmektedir. Bu yanıtın oluşmasıyla birlikte uterin ortamda lökosit infiltrasyonu artmakta ve çeşitli inflamatuvar mediatörler salınmaktadır. Artan

makrofajlar, nötrofiller ve sitokinler spermatozoalar üzerinde toksik etki oluşturarak fertilizasyon kapasitesinin azalmasına katkıda bulunmaktadır (126).

- **Sperm fonksiyonlarının inhibisyonu:** RİA varlığında uterin ortam spermatozoalar için daha az elverişli hale gelmektedir. Özellikle bakırlı rahim içi araçlarda açığa çıkan bakır iyonlarının sperm motilitesini ve kapasitasyon sürecini olumsuz etkilediği bilinmektedir. Bu durum spermatozoaların uterin kavite içerisinde ilerlemesini zorlaştırarak tubalara ulaşma olasılığını azaltmaktadır (127).
- **Endometriyal değişiklikler:** RİA'ların oluşturduğu lokal inflamatuvar yanıt endometriyumda yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olmaktadır. Bu değişiklikler endometriyal reseptiviteyi azaltarak olası bir fertilizasyon durumunda implantasyon ihtimalini düşürmektedir (128).
- **Tubal fonksiyonlar üzerindeki etkiler:** Bazı araştırmalar rahim içi araçların tubal motilite ve tubal sekresyonlar üzerinde de etkili olabileceğini göstermektedir. Bu değişikliklerin fertilizasyon sürecini dolaylı olarak etkileyebileceği düşünülmektedir (103).

Bakırlı Rahim İçi Araçlar

Bakırlı rahim içi araçlar kontraseptif etkilerini esas olarak bakır iyonlarının uterin ortamda oluşturduğu biyolojik etkiler aracılığıyla göstermektedir. Uterin kavitede salınan bakır iyonları spermatozoalar üzerinde toksik etki oluşturarak sperm hareketliliğini azaltmakta ve fertilizasyon olasılığını düşürmektedir (129).

Bakır iyonları ayrıca uterus içerisinde inflamatuvar yanıtı güçlendirerek spermatotoksik ortamın oluşmasına katkı sağlamaktadır. Bu mekanizmalar birlikte değerlendirildiğinde bakırlı rahim içi araçların temel etkisinin fertilizasyon sürecini engellemek olduğu kabul edilmektedir.

Bakırlı RİA'ların önemli avantajlarından biri hormonal içerik barındırmamalarıdır. Bu nedenle hormonal kontraseptiflerin kullanılamadığı durumlarda alternatif bir yöntem olarak tercih edilebilmektedir. Kullanılan modele

bağlı olarak bu araçlar 5 ile 10 yıl arasında değişen sürelerde kontraseptif koruma sağlayabilmektedir (130).

Levonorgestrel Salınımlı Rahim İçi Sistemler

Hormonal rahim içi sistemler uterus içerisinde sürekli olarak levonorgestrel salınımı sağlayan cihazlardır. Bu sistemlerin kontraseptif etkisi büyük ölçüde lokal progestin etkilerine bağlıdır.

Levonorgestrelin uterus içerisindeki başlıca etkileri şu şekilde özetlenebilir:

- **Servikal mukus üzerinde etkiler:** Levonorgestrel servikal mukusun viskozitesini artırarak spermatozoaların servikal kanaldan uterin kaviteye geçişini zorlaştırmaktadır. Bu durum sperm geçişini azaltarak fertilizasyon ihtimalini düşürmektedir.
- **Endometriyal proliferasyonun baskılanması:** Levonorgestrel endometriyum üzerinde antiproliferatif etki oluşturarak endometriyal kalınlığın azalmasına neden olmaktadır. Bu durum implantasyon için daha az uygun bir ortam oluşmasına yol açmaktadır (131).
- **Ovulasyon üzerindeki etkiler:** Levonorgestrel salınımlı sistemlerin sistemik hormon düzeyleri oldukça düşük olmasına rağmen bazı kullanıcılarda ovulasyon baskılanması da görülebilmektedir. Bununla birlikte kontraseptif etkinin büyük ölçüde lokal etkiler aracılığıyla oluştuğu kabul edilmektedir (132).

Hormonal Rahim İçi Sistem Türleri

Günümüzde farklı dozlarda levonorgestrel içeren çeşitli rahim içi sistemler kullanılmaktadır. Bu sistemler saldıkları hormon miktarına ve kontraseptif etkinlik sürelerine göre farklılık göstermektedir. En yaygın kullanılan sistemler şunlardır:

- Mirena® (52 mg levonorgestrel)
- Kyleena® (19.5 mg levonorgestrel)
- Jaydess® / Skyla® (13.5 mg levonorgestrel)

Bu cihazların kontraseptif koruma süreleri kullanılan modele bağlı olarak genellikle 3 ile 8 yıl arasında değişmektedir (133).

Hormonal RİA'nın Klinik Avantajları

Levonorgestrel salınımlı rahim içi sistemler kontrasepsiyon sağlamanın yanı sıra bazı jinekolojik durumların tedavisinde de kullanılabilmektedir. Bu sistemlerin endometriyal proliferasyonu baskılayıcı etkileri nedeniyle menstrüel kanama miktarında belirgin azalma görülebilmektedir.

Bu nedenle hormonal RİA'lar özellikle şu durumlarda terapötik fayda sağlayabilmektedir:

- aşırı menstrüel kanama
- dismenore
- endometriozis ile ilişkili semptomlar
- endometriyal hiperplazi riskinin azaltılması

Bu özellikleri nedeniyle hormonal rahim içi sistemler kontrasepsiyonun yanı sıra bazı jinekolojik hastalıkların yönetiminde de önemli bir rol oynamaktadır (134).

Fertilitenin Geri Dönüşü

Rahim içi araçların çıkarılmasının ardından fertilite genellikle kısa süre içerisinde geri dönmektedir. Yapılan çalışmalar RİA kullanımının uzun dönem fertilite üzerinde kalıcı bir olumsuz etki oluşturmadığını göstermektedir (135).

Rahim İçi Araçların Kontrendikasyonları

Rahim içi araçlar uzun etkili ve geri dönüşümlü kontraseptif yöntemler arasında yer almakta olup çoğu kullanıcı için güvenli kabul edilmektedir. Bununla birlikte bazı klinik durumlarda bu yöntemlerin uygulanması uygun olmayabilir. Bu nedenle RİA yerleştirilmeden önce ayrıntılı bir anamnez alınması, jinekolojik değerlendirme yapılması ve gerekli görüldüğünde ek incelemelerin gerçekleştirilmesi

önem taşımaktadır. RİA kullanımını sınırlayan durumlar genel olarak mutlak ve göreceli kontrendikasyonlar şeklinde sınıflandırılmaktadır (116).

Mutlak Kontrendikasyonlar

Hem bakırlı rahim içi araçlar hem de levonorgestrel salınımlı rahim içi sistemler için ortak kabul edilen bazı klinik durumlar bulunmaktadır. Bu durumlarda RİA uygulanması önerilmemektedir. Bunlar arasında:

- mevcut gebelik
- aktif pelvik inflamatuvar hastalık
- tedavi edilmemiş servikal veya endometriyal malignite
- nedeni açıklanamayan anormal uterin kanama
- uterin kaviteyi belirgin şekilde bozan konjenital veya edinsel uterin anomaliler
- aktif genital enfeksiyonlar

yer almaktadır. Bu koşulların varlığında rahim içi araç uygulaması enfeksiyonun ilerlemesine veya başka komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olabileceğinden kontrendike kabul edilmektedir (117).

Bakırlı RİA için spesifik kontrendikasyonlar

Bakırlı rahim içi araçların kullanımında bazı özel durumlar da dikkate alınmalıdır. Özellikle Wilson hastalığı veya bakıra karşı aşırı duyarlılık bulunan bireylerde bakırlı RİA uygulanması önerilmemektedir. Bunun yanında bakırlı rahim içi araçların menstrüel kanama miktarını artırabileceği bilinmektedir. Bu nedenle şiddetli menoraji veya belirgin dismenore öyküsü bulunan hastalarda yöntem seçimi yapılırken dikkatli değerlendirme yapılması gerekmektedir (135).

Levonorgestrel salınımlı RİA için kontrendikasyonlar

Levonorgestrel salınımlı rahim içi sistemler bazı klinik durumlarda kullanılmamalıdır. Özellikle hormon duyarlı maligniteler, başta meme kanseri olmak

üzere, progestin içeren kontraseptif yöntemlerin kullanımını sınırlandırmaktadır. Ayrıca aktif karaciğer hastalıkları veya karaciğer tümörleri de levonorgestrel içeren sistemler için kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir (131).

Rahim İçi Araçların Yan Etkileri

Rahim içi araçlar genel olarak iyi tolere edilen kontraseptif yöntemler olmakla birlikte bazı lokal veya sistemik yan etkiler görülebilmektedir. Bu yan etkiler kullanılan cihazın tipine bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir (98).

Bakırlı RİA'ya bağlı yan etkiler

Bakırlı RİA kullanımında en sık görülen yan etkiler menstrüel kanama ile ilişkilidir. Kullanımın özellikle ilk aylarında adet kanamasında artış, dismenorenin şiddetlenmesi ve ara kanamalar ortaya çıkabilmektedir. Bu semptomlar çoğunlukla cihazın yerleştirilmesini takip eden ilk aylarda daha belirgin olmakta ve ilerleyen dönemlerde azalma eğilimi göstermektedir (136).

Bazı hastalarda pelvik ağrı veya uterin kramp görülebilmektedir. Daha nadir durumlarda cihazın uterin kaviteden kendiliğinden atılması (ekspulsiyon) ya da yer değiştirmesi söz konusu olabilir. Çok nadir olmakla birlikte uterin perforasyon veya pelvik enfeksiyon gibi komplikasyonlar da bildirilmiştir (137).

Hormonal RİA'ya bağlı yan etkiler

Levonorgestrel salınımlı rahim içi sistemlerde görülen yan etkiler genellikle progestin etkisi ile ilişkilidir. Kullanımın erken dönemlerinde düzensiz uterin kanama, lekelenme tarzında kanamalar ve ara kanamalar sık görülebilmektedir. Bununla birlikte kullanım süresi uzadıkça menstrüel kanama miktarında belirgin bir azalma ortaya çıkmaktadır (138).

Hormonal RİA kullanan bazı bireylerde zamanla amenore gelişimi görülebilir. Ayrıca bazı kullanıcılarda baş ağrısı, meme hassasiyeti, akne veya nadiren duygu durum değişiklikleri gibi sistemik etkiler de bildirilmektedir (133).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.GÖNÜLLÜ HASTA SEÇİMİ

Bu prospektif kohort çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Kasım 2023 ile Eylül 2025 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışma öncesinde, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26.09.2025 tarih ve 2011-KAEK-50/236 sayılı karar ile etik onay alınmıştır. Araştırmaya dahil edilen tüm katılımcılara çalışma süreci ayrıntılı olarak açıklanmış, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu temin edilmiş ve bir nüshası kendilerine verilmiştir. Ayrıca, talep etmeleri halinde çalışma sonuçlarının paylaşılacağı belirtilmiştir. Araştırmanın tüm aşamalarında Helsinki Deklarasyonu prensipleri esas alınmıştır.

Çalışma popülasyonunu, jinekoloji polikliniğine başvuran ve 25–35 yaş aralığında bulunan toplam 180 reprodüktif çağdaki kadın oluşturmuştur. Katılımcılar dört eşit gruba ayrılmıştır: kombine oral kontraseptif kullananlar (n=45), bakırlı intrauterin araç kullananlar (n=45), levonorgestrel salınımlı intrauterin sistem (Mirena) kullananlar (n=45) ve herhangi bir hormonal ya da intrauterin kontraseptif yöntem kullanmayan, düzenli menstrüel siklusa sahip kontrol grubu (n=45).

Kontraseptif yöntem kullanan gruplarda, over rezervini yansıtan parametreler yöntem kullanımından önce ve kullanımın üçüncü ayında değerlendirilmiş; elde edilen veriler kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Over rezervinin ultrasonografik değerlendirmesi, menstrüel siklusun erken foliküler fazında (2.–5. günler) gerçekleştirilmiştir. Bilateral antral folikül sayımı, 8.5 MHz transvajinal prob (Esaote myLab Seven eHD Crystalline Usg) kullanılarak ve ölçümler arası varyasyonu azaltmak amacıyla aynı hekim tarafından yapılmıştır. Gerektiğinde suprapubik yaklaşım tercih edilmiştir.

Hormonal değerlendirme kapsamında serum Anti-Müllerian Hormon (AMH), Folikül Stimülan Hormon (FSH), Luteinizan Hormon (LH) ve Östradiol (E2) düzeyleri

ölçülmüştür. AMH analizleri, enzim bağlı immünosorbent analiz (ELISA) yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

3.2. DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- 25-35 yaş aralığında olma
- Sigara kullanımı olmayan hastalar
- Fertilitesini tamamlamış, çocuk istemi olmayan hastalar

3.3. DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ

- Ovarian cerrahi geçiren hastalar
- Diyabet, kalp, böbrek ve karaciğer hastalığı olanlar
- Ailede erken menapoz öyküsü olan hastalar
- Prematür ovarian yetmezlik
- Over malignitesi
- Tromboembolik riski yüksek hastalar
- Meme kanseri olan hastalar
- Bakır alerjisi veya Wilson hastalığı
- Aktif pelvik infeksiyon

- **Hormonal ve Ultrasonografi Değerlendirme**

Transvajinal ultrason menstrüel siklusun 2–5. günleri arasında yapıldı (eğer katılımcı bu zaman aralığı dışında başvurmuşsa, bir sonraki siklusun ilk 5 günü içinde tekrar çağrıldı).

- Transvajinal ultrason incelemesi 8.5 MHz transvajinal prob Esaote myLab Seven eHD Crystalline Usg cihazı kullanılarak ve aynı araştırmacı tarafından gerçekleştirildi.

- Mesane boş ve hasta litotomi pozisyonundayken vajinal prob oblik planda yerleştirildi.

- Over, internal iliak arterin medialinde tanımlandı.

Böylece Antral folikül sayısı (AFC) hesaplandı. Over içindeki 2–10 mm arasındaki tüm foliküllerin toplamı olarak değerlendirildi.

Tüm katılımcılardan, menstrüel siklusun erken foliküler fazında (2–5. günler arasında) ve transvajinal ultrasonografi ile aynı gün olacak şekilde venöz kan örneği alındı. Serum Anti-Müllerian Hormon (AMH) düzeyleri, Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Assay (ELISA) yöntemi kullanılarak ölçüldü. Ölçüm aralığı 0.07–7.35 ng/mL olan ticari ELISA kiti kullanıldı.

- **Örneklem Büyüklüğü**

Araştırmacıların aşağıdaki bilgiler ışığında belirlenen denek sayısı ile çalışmalarının istatistiksel olarak gerekli olduğuna karar verilmiştir.

Grup Sayısı	:4		
Etki Genişliği (f)	:0.40	Tip I hata oranı	: 0.05
Tip II hata oranı	:0.05	Çalışmanın Gücü	: 0.95
Gereken en az denek sayısı	:116		

0.05'lik tip 1 hata ve 0.05'lik tip 2 hata düzeyi (β) için her bir grupta en az 29 hastaya ihtiyaç olduğu görülmüştür. Takip sürecindeki kayıp veri oranı %20 belirlenerek toplamda 140 hastanın alınmasına karar verilmiştir.

Araştırılacak konu için deneklere uygulanacak prosedürlerin farklılığını istatistiksel olarak ortaya koyabilmek, takip süresince yaşanacak bilgi kayıplarını karşılamak ve çalışmayı %95 güç ile gerçekleştirebilmek amacıyla denek sayısı 140 kişi olarak belirlenmiştir. Güç analizi için G*Power version 3.1.5 (Program written by Franz Faul, Universitat Kiel, Germany Copyright 1992-2012)

- **İstatistiksel Analiz**

Demografik bilgilerin yer aldığı sorular ile sorulara verilen yanıtlarda bireylerin dağılımını göstermede sayı (n) ve yüzde (%) değerleri kullanılacaktır.Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilks testi

ile değerlendirilecektir Normal dağılıma uyup uymama durumlarına göre tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde Medyan (Minimum-Maksimum) değerleri veya Ortalama±Standart Sapma değerleri kullanılacaktır.Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test; normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılacak. İkiden fazla gruplar arası karşılaştırmalarda parametreler normal dağılım gösterirse One-Way ANOVA; normal dağılım göstermezse Kruskal Wallis testi kullanılacak. Farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Bonferroni düzeltmesi yapılarak analiz sonuçları verilecektir.Çalışmada yer alan parametrelerin ölçüm zamanlarında (Başlangıç, 6 ay sonra) farklılık gösterip göstermediğini incelemek için normal dağılım gösteren parametrelerde Bağımlı örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerde Wilcoxon Signed Rank kullanılacaktır.Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman’s rho korelasyon analizi kullanılacaktır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanılacaktır.İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanılacak. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilecektir.

4.BULGULAR

Veri Analizi

Veri IBM SPSS Statistics 25 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2017 ve Jamovi 2.7.17 yazılımları kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR 25-75) ve minimum-maksimum değerleri ile sunulmuştur. Verinin normal dağılım varsayımını karşılama durumu Shapiro Wilk testi ile sınanmıştır. Veri normal dağılım göstermediğinden non-parametrik testler tercih edilmiştir. Buna göre, dört bağımsız grubun sürekli değişkenler açısından karşılaştırılmasında Kruskal–Wallis H testi kullanılmıştır. İlişkili iki ölçümün karşılaştırılmasında Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılmıştır. Tüm analizler iki yönlü olarak gerçekleştirilmiş ve istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışma toplam 180 katılımcı üzerinde gerçekleştirilmiştir. Her birinde eşit katılımcının yer aldığı dört grup Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Çalışma Grupları

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Çalışma Grupları		
Ria	45	25,0
Mirena	45	25,0
OKS	45	25,0
Kontrol	45	25,0

Çalışma tasarımında FSH, LH, E2, AMH ve AF parametreleri öncesi ve sonrası olmak üzere iki defa ölçülmüştür. Ölçümlere ilişkin istatistiki bilgiler Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2. Ölçüm Sonuçları

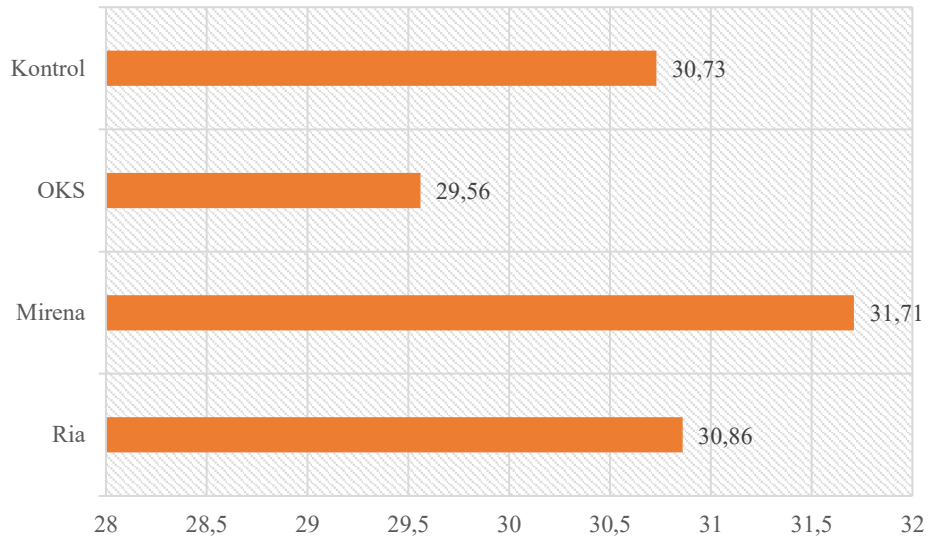
	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
FSH Önce (U/L)	6,91±4,02	6,1(5,22-7,24)	0,34-26,39
FSH Sonra (U/L)	6,51±3,12	6(4,8-7,33)	0,22-22,9
LH Önce (U/L)	7,76±4,58	6,69(5,58-9,42)	1,8-48,3
LH Sonra (U/L)	7,51±4,84	6,7(5,5-8,58)	2,19-58,46
E2 Önce (ng/L)	44,11±16,74	41,2(34,7-49,6)	3,84-148,7
E2 Sonra (ng/L)	50,2±33,59	45(35,43-55)	4,93-340
AMH Önce (µ/L)	3,38±1,51	3,19(2,68-3,83)	0,11-15,4
AMH Sonra (µ/L)	3,21±1,18	3,09(2,58-3,57)	0,17-10,8
AF Önce	8,83±3,01	9(7-11)	3-15
AF Sonra	8,58±3,17	9(6-10)	3-18

Çalışma gruplarında yer alan katılımcıların yaşları 29,56 ile 31,71 arasında değişen ortalama değerler almıştır. Analiz sonuçlarına göre, yaş parametresi çalışma gruplarında istatistiki açıdan benzer bulunmuştur ($\chi 2$=6,847; p=0,077; Tablo 3; Grafik 1).

Tablo 3. Gruplara Göre Yaş Karşılaştırılması

	Ria (n=45)	Mirena (n=45)	OKS (n=45)	Kontrol (n=45)	Test istatistiği	
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	χ^2	p
Yaş	30,86±6,64 29(26-35)	31,71±2,51 32(30-34)	29,56±4,37 30(26-33)	30,73±4,1 31(28-34)	$\chi 2$=6,847	0,077

χ^2:Kruskal Wallis H Testi



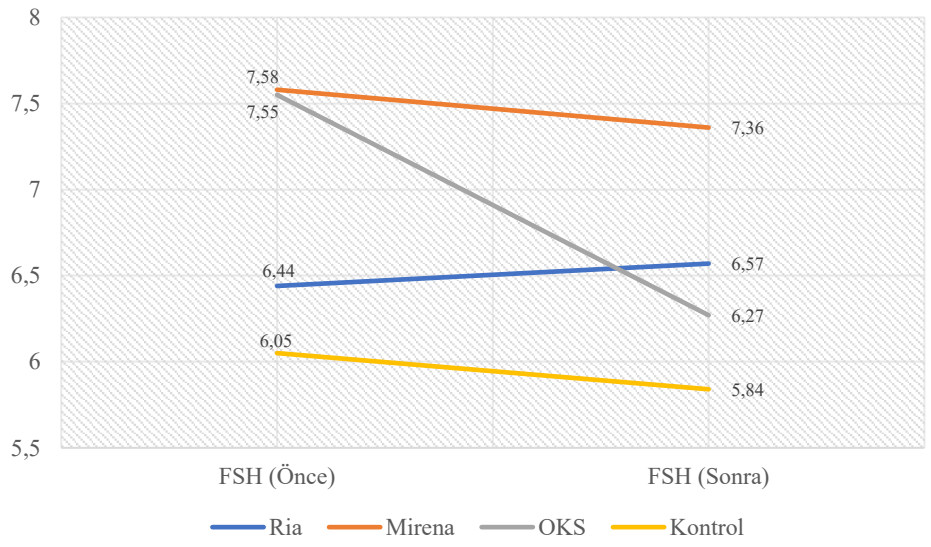
Grafik 1. Gruplara Göre Yaş Karşılaştırılması

Öncesi ve sonrası ölçümlerde elde edilen FSH değerleri Tablo 4'te görülmektedir. Her iki ölçüm zamanındaki FSH değerlerinin çalışma gruplarında istatistiksel açından herhangi bir anlamlı farklılık göstermediği görülmektedir ($p>0,05$). Gruplar arası karşılaştırmaların yanı sıra, tabloda her bir grup için FSH değerinin iki ölçüm arasında anlamlı bir değişim gösterip göstermediğine ilişkin yapılan analiz sonucu da yer almaktadır. Ria ($p=0,991$), Mirena ($p=0,149$) ve Kontrol ($p=0,769$) gruplarında iki ölçüm arasında anlamlı bir değişim yokken, OKS grubunda FSH değeri sonrası ölçümde anlamlı olarak düşüş göstermiştir ($p=0,001$; Grafik 2).

Tablo 4. Grup İçi ve Gruplar Arası FSH (U/L) Değerleri Karşılaştırılması

	Ria (n=45)	Mirena (n=45)	OKS (n=45)	Kontrol (n=45)		
	Ort±SS Medyan (Min-Maks)	Ort±SS Medyan (Min-Maks)	Ort±SS Medyan (Min-Maks)	Ort±SS Medyan (Min-Maks)	p(Grup)	
FSH (U/L)						
Önce	6,44±1,9 6,29(5,8-7,1)	7,58±4,49 6,4(5,3-7,3)	7,55±6,15 5,78(4,74-7,68)	6,05±1,47 5,98(5,01-6,93)	χ2=4,275	0,233
Sonra	6,57±2,17 6,1(5,75-7,15)	7,36±4,19 6,3(5,09-7,6)	6,27±3,53 5,55(3,81-7,64)	5,84±1,87 5,73(4,51-6,85)	χ2=5,530	0,137
p(Zaman)	z=-0,012 p=0,991	z=-1,445 p=0,149	z=-3,432 p=0,001	z=-0,293 p=0,769		

χ^2:Kruskal Wallis H Testi, z: Wilcoxon Signed Rank Testi



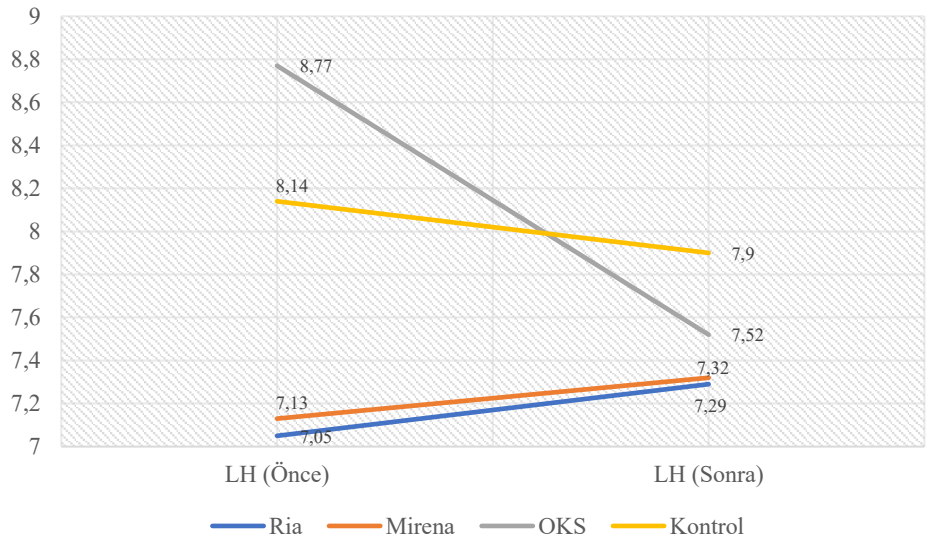
Grafik 2. FSH (U/L) Değerleri

Gruplar arası analizlerde öncesi ve sonrası değerlerinde herhangi bir anlamlı farklılık görülmeyen LH parametresinin iki ölçüm arasında anlamlı değişim gösterdiği tek grup OKS olmuştur (p<0,001). OKS grubunda, ilk ölçümde 8,77±4,14 ortalama değerini alan LH parametresi ikinci ölçümde anlamlı şekilde 7,52±3,06 değerine düşmüştür (Grafik 2).

Tablo 5. Grup İçi ve Gruplar Arası LH (U/L) Değerleri Karşılaştırılması

	Ria (n=45)	Mirena (n=45)	OKS (n=45)	Kontrol (n=45)		
	Ort±SS Medyan (Min-Maks)	Ort±SS Medyan (Min-Maks)	Ort±SS Medyan (Min-Maks)	Ort±SS Medyan (Min-Maks)	p(Grup)	
LH (U/L)						
Önce	7,05±2,69 6,5(5,7-6,9)	7,13±2 6,7(5,8-7,22)	8,77±4,14 8,22(6,02-10,15)	8,14±7,4 5,93(4,27-9,74)	χ2=6,945	0,074
Sonra	7,29±2,69 6,51(5,9-7,7)	7,32±1,84 7(6,2-8)	7,52±3,06 7,54(5,38-8,74)	7,9±8,62 5,54(4,21-8,87)	χ2=5,863	0,118
p(Zaman)	z=-1,393 p=0,164	z=-0,943 p=0,346	z=-4,523; p<0,001	z=-0,999 p=0,318		

χ^2:Kruskal Wallis H Testi, z: Wilcoxon Signed Rank Testi



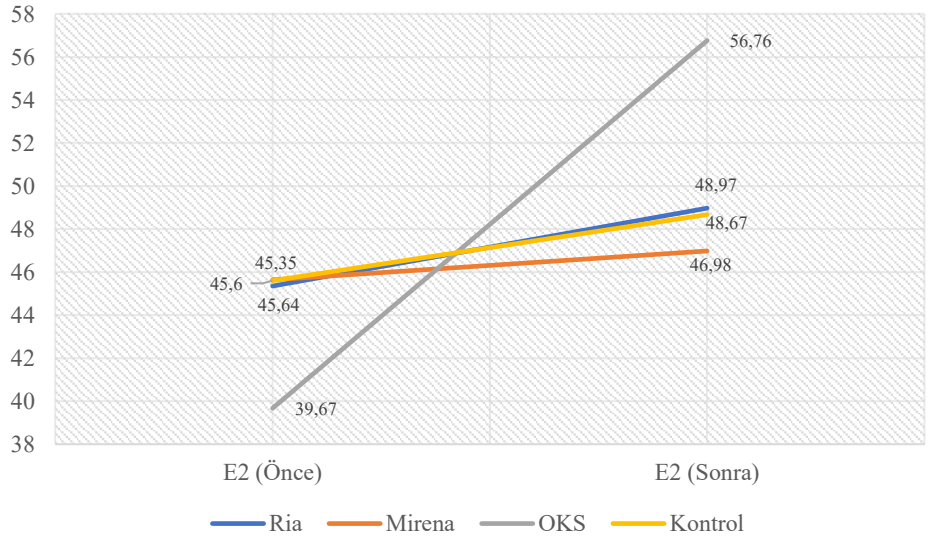
Grafik 3. LH (U/L) Değerleri

Öncesi ölçümde ($\chi 2=5,95$; $p=0,114$) ve sonrası ölçümde ($\chi 2=3,593$; $p=0,309$) E2 parametresinin tüm gruplarda aldığı değerler istatistiksel olarak benzerdir. İki ölçüm arasında tüm çalışma gruplarında yükseldiği görülen E2 değerinde, söz konusu yükseklikliklerin anlamlı olduğu tek grup OKS' dir ($p=0,002$). İlk ölçümde 39,67±16,69 olarak ölçülen E2 ortalama değeri, sonraki ölçümde 56,76±39,57'ye yükselmiştir (Grafik 3).

Tablo 6. Grup İçi ve Gruplar Arası E2 (ng/L) Değerleri Karşılaştırılması

	Ria (n=45)	Mirena (n=45)	OKS (n=45)	Kontrol (n=45)		
	Ort±SS Medyan (Min-Maks)	Ort±SS Medyan (Min-Maks)	Ort±SS Medyan (Min-Maks)	Ort±SS Medyan (Min-Maks)	p(Grup)	
E2 (ng/L)						
Önce	45,35±13,66 41,5(36,5-50,5)	45,64±12 44(38-49)	39,67±16,69 36,3(29,7-48)	45,6±22,45 39,3(34,1-52,2)	χ2=5,950	0,114
Sonra	48,97±24,65 44(38-50)	46,98±11,87 45,83(39,5-50,5)	56,76±39,57 46,9(35,1-59,4)	48,67±47,54 37,45(32,5-53,48)	χ2=3,593	0,309
p(Zaman)	z=-1,665 p=0,096	z=-1,113 p=0,266	z=-3,130 p=0,002	z=-1,016 p=0,310		

χ^2: Kruskal Wallis Testi, z: Wilcoxon Signed Rank Testi



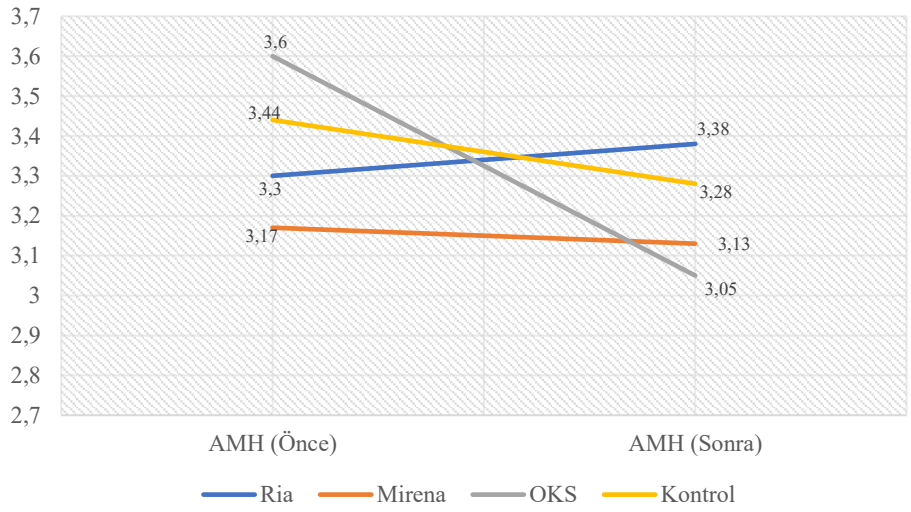
Grafik 4. E2 (ng/L) Değerleri

AMH ölçümlerinde de gruplar arasında istatistiksel açıdan herhangi bir anlamlı farklılık yoktur (p>0,05; Tablo 7). OKS grubunda, öncesi ölçümüne göre sonrası ölçüm AMH değerinin anlamlı olarak düştüğü görülmüştür (p<0,001). Diğer gruplarda ise iki ölçüm arasında AMH değerinde anlamlı bir değişim olmamıştır.

Tablo 7. Grup İçi ve Gruplar Arası AMH (µ/L) Değerleri Karşılaştırılması

	Ria (n=45)	Mirena (n=45)	OKS (n=45)	Kontrol (n=45)		
	Ort±SS Medyan (Min-Maks)	Ort±SS Medyan (Min-Maks)	Ort±SS Medyan (Min-Maks)	Ort±SS Medyan (Min-Maks)	p(Grup)	
AMH (µ/L)						
Önce	3,3±0,95 3,2(2,7-3,6)	3,17±0,41 3,12(2,95-3,26)	3,6±2,36 3,32(2,31-3,97)	3,44±1,58 3,31(2,33-4,18)	$\chi 2$=0,287	0,962
Sonra	3,38±1,18 3,1(2,6-3,8)	3,13±0,54 3,1(2,78-3,39)	3,05±1,55 3,08(2,39-3,67)	3,28±1,23 2,95(2,5-4,23)	$\chi 2$=1,264	0,738
p(Zaman)	z=-1,011 p=0,312	z=-1,179 p=0,238	z=-3,861 p<0,001	z=-0,677 p=0,498		

χ^2: Kruskal Wallis Testi, z: Wilcoxon Signed Rank Testi



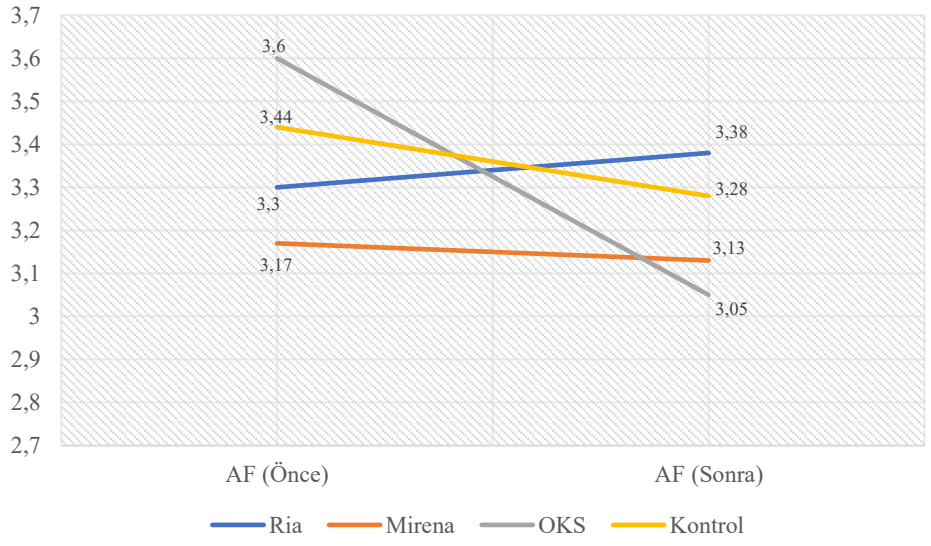
Grafik 5. AMH (µ/L) Değerleri

Çalışmada son olarak, AF parametresine ilişkin yapılan analiz sonuçlarına yer verilmiştir (Tablo 8). Öncesi ve sonrası ölçümlerde AF parametresi dört çalışma grubunda istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). OKS dışında kalan gruplarda, iki ölçüm arasında benzer değerler alan AF, OKS grubunda ise anlamlı değişim göstermiştir ($p<0,001$). İlk ölçümde 9,6±2,89 olarak ölçülen ortalama AF değeri, ikinci ölçümde 8,62±2,95'e gerilemiştir (Grafik 6).

Tablo 8. Grup İçi ve Gruplar Arası AF Değerleri Karşılaştırılması

	Ria (n=45)	Mirena (n=45)	OKS (n=45)	Kontrol (n=45)		
	Ort±SS Medyan (Min-Maks)	Ort±SS Medyan (Min-Maks)	Ort±SS Medyan (Min-Maks)	Ort±SS Medyan (Min-Maks)	p(Grup)	
AF						
Önce	8,69±3,12 9(6-11)	8,78±3,98 9(5-12)	9,6±2,89 10(8-12)	8,24±1,4 8(7-9)	χ2=5,512	0,138
Sonra	8,44±3,33 8(6-10)	8,89±4,12 9(5-13)	8,62±2,95 9(7-10)	8,38±2,01 8(7-9)	χ2=0,357	0,949
p(Zaman)	z=-1,836; p=0,066	z=-0,551 p=0,582	z=-4,747 p<0,001	z=-0,219 p=0,827		

χ^2: Kruskal Wallis Testi, z: Wilcoxon Signed Rank Testi



Grafik 6. AF Değerleri

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada farklı kontraseptif yöntemlerin ovaryan rezerv göstergeleri üzerindeki kısa dönem etkileri analiz edilmiş ve özellikle kombine oral kontraseptif (OKS) kullanımının bazı hormonal ve ultrasonografik parametreleri etkileyebileceği ortaya konmuştur. Üç aylık takip süresinin sonunda OKS grubunda serum FSH, LH ve AMH düzeylerinde ile antral folikül sayısında belirgin azalma izlenirken, estradiol düzeylerinde anlamlı bir yükselme tespit edilmiştir ($p<0.001$). Buna karşılık levonorgestrel salınımlı intrauterin sistem (LNG-RİA), bakırlı RİA ve kontrol grubunda incelenen parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmemiştir ($p>0.05$). Elde edilen bu sonuçlar, sistemik hormonal kontraseptiflerin hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksı baskılayıcı etkisine karşın intrauterin yöntemlerin daha çok lokal etki gösterdiğini bildiren mevcut literatür ile paralellik göstermektedir.

Klinik pratiğe yansıması açısından değerlendirildiğinde, kombine oral kontraseptif kullanan kadınlarda ovaryan rezervin güvenilir biçimde değerlendirilebilmesi için hormonal etkinin ortadan kalkmasına olanak tanıyacak bir süre beklenmesi gerektiği bilinmektedir. Bu doğrultuda, çalışmamızda OKS grubunda saptanan değişikliklerin kalıcı bir rezerv kaybından ziyade, hormonal supresyona bağlı geçici ve geri dönüşümlü değişiklikler olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle ovaryan rezerv değerlendirmesinde hastaların güncel veya yakın dönem kontraseptif kullanım öyküsünün mutlaka dikkate alınması gerekmektedir.

Over rezervi, kadının fertilite potansiyelini belirleyen ve zamanla azalan primordial folikül havuzunu yansıtan temel bir parametredir. Klinik uygulamada bu rezervin değerlendirilmesinde en sık başvurulan yöntemler arasında serum anti-Müllerian hormon (AMH) düzeyi, antral folikül sayısı (AFC) ile bazal FSH ve estradiol ölçümleri yer almakta olup, bu göstergeler ovaryumdaki fonksiyonel folikül kapasitesinin ortaya konmasında önemli bilgiler sağlamaktadır.

Hormonal kontraseptiflerin ovaryan rezerv parametreleri üzerindeki etkileri uzun süredir araştırılan konular arasında yer almaktadır. Özellikle kombine oral kontraseptifler, hipotalamo-hipofizer aks üzerinde oluşturdukları negatif geri bildirim etkisi ile gonadotropin sekresyonunu baskılayarak etki göstermektedir. Bu mekanizma

sonucunda folikülogenezin erken evreleri baskılanmakta ve ovulasyon süreci inhibe edilmektedir. Gonadotropin düzeylerindeki bu azalma, başta küçük antral foliküller olmak üzere foliküler gelişimi etkileyebilmekte; buna bağlı olarak anti-Müllerian hormon (AMH) düzeyi ve antral folikül sayısı gibi ovaryan rezerv göstergelerinde geçici değişiklikler ortaya çıkabilmektedir (60).

Bu fizyolojik etkiler doğrultusunda, son yıllarda hormonal kontraseptif kullanımının ovaryan rezerv belirteçleri üzerindeki yansımaları araştırmaların odak noktalarından biri haline gelmiştir.

Hormonal kontraseptif kullanımının ovaryan rezerv belirteçleri üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalardan birinde Bentzen ve arkadaşları hormonal kontraseptif kullanan kadınlarda serum AMH düzeylerinin kontraseptif kullanmayan kadınlara kıyasla daha düşük olduğunu bildirmiştir. Aynı araştırmada ultrasonografik değerlendirmede antral folikül sayısının da kontraseptif kullanıcılarında azaldığı gösterilmiştir. Araştırmacılar bu durumun kalıcı ovaryan rezerv kaybını yansıtmadığını, daha çok hormonal kontrasepsiyonun foliküler aktiviteyi geçici olarak baskılamasına bağlı fonksiyonel bir değişiklik olabileceğini belirtmişlerdir (42). Bentzen ve arkadaşlarının elde ettiği bu sonuçlar, çalışmamızda kombine oral kontraseptif kullanan grupta AMH ve antral folikül sayısında saptanan azalma ile uyumlu görünmektedir.

Kallio ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında, Van den Berg ve arkadaşlarının araştırmasında, Petersen ve arkadaşlarının geniş popülasyon temelli çalışmasında ve La Marca ve arkadaşlarının çalışmasında hormonal kontraseptif kullanan kadınlarda serum AMH düzeyleri ve antral folikül sayısının (AFC) kontraseptif kullanmayan kadınlara kıyasla daha düşük olduğu gösterilmiştir (139,143,146,147). Benzer şekilde Dólleman ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen geniş popülasyon temelli çalışmada da hormonal kontraseptif kullanan kadınlarda AMH düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (141). Somunkiran ve arkadaşlarının çalışmasında ise yine uzun süreli kombine oral kontraseptif kullanımının antral folikül sayısında azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (142). Bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde hormonal kontraseptif kullanımının ovaryan rezerv göstergeleri üzerinde baskılayıcı bir etki oluşturabileceği ve AMH ile antral

folikül sayısında azalma ile ilişkili olabileceği görülmektedir. Bu bulgular, çalışmamızda kombine oral kontraseptif kullanan grupta saptanan AMH ve antral folikül sayısındaki azalma ile uyumludur.

Deb ve arkadaşlarının infertilite değerlendirmesi yapılan kadınlarda gerçekleştirdiği çalışmada hormonal kontraseptif kullanan kadınlarda hem antral folikül sayısının hem de FSH, LH ve estradiol düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (140). Araştırmacılar bu durumun hipofizer gonadotropin salınımının baskılanmasına bağlı olarak foliküler büyümenin azalması ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. Bu bulgular çalışmamızda OKS grubunda FSH ve LH düzeylerinde saptanan azalma ile uyumlu olmakla birlikte, çalışmamızda estradiol düzeylerinde artış gözlenmesi açısından kısmen farklılık göstermektedir. Bu farklılığın, çalışmalarda kullanılan kontraseptif preparatların hormonal bileşimi ve ölçüm zamanlamasındaki farklılıkların dolaşımdaki estradiol düzeylerini farklı biçimde etkileyebilmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Levonorgestrel salınımlı intrauterin sistem (LNG-RİA), uzun etkili ve geri dönüşümlü kontraseptif yöntemler içerisinde yaygın kullanıma sahip bir seçenektir. Bu sistem, uterin kavite içinde sürekli ve düşük dozda levonorgestrel salınımı sağlayarak kontraseptif etkinliğini büyük ölçüde lokal düzeyde gösterir. Servikal mukusun yoğunluğunu artırarak sperm geçişini kısıtlaması, endometriyal proliferasyonu baskılaması ve uterin ortamı fertilizasyon açısından elverişsiz hale getirmesi temel etki mekanizmaları arasında yer almaktadır.

Her ne kadar kontraseptif etkinlik esas olarak lokal mekanizmalar üzerinden gerçekleşse de, dolaşıma sınırlı miktarda progestin geçişi söz konusu olabilmektedir (152). Bu durum, LNG-RİA'nın hipotalamo-hipofizer-ovaryan aks üzerindeki potansiyel etkilerinin ve dolayısıyla ovaryan fonksiyonlara yansımalarının araştırılmasına zemin hazırlamıştır. Nitekim son yıllarda yapılan çalışmalar, bu yöntemin ovaryan rezerv göstergeleri üzerindeki etkisini özellikle serum anti-Müllerian hormon (AMH) düzeyi ve antral folikül sayısı gibi parametreler üzerinden değerlendirmeye odaklanmıştır.

Landersoe ve arkadaşlarının çalışmasında levonorgestrel salınımlı intrauterin sistem kullanıcılarında antral folikül sayısı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır Yine benzer şekilde kombine oral kontraseptif kullanan kadınlarda AMH düzeylerinin yaklaşık %31 oranında daha düşük olduğu, yalnız progestin içeren hap kullananlarda ise bu azalmanın yaklaşık %35 düzeyinde olduğu bildirilmiştir. Ayrıca antral folikül sayısında da benzer oranlarda azalma saptanmıştır (148). Bu bulgular çalışmamızda yalnızca OKS grubunda ovaryan rezerv parametrelerinde değişiklik saptanması, LNG-RİA grubunda ise anlamlı bir değişiklik gözlenmemesi ile uyumludur.

Söderström-Anttila ve arkadaşlarının LNG-RİA kullanan kadınlarda gerçekleştirdiği çalışmada AMH düzeyleri ve antral folikül sayısında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (144). Bu sonuç çalışmamızda LNG-RİA grubunda ovaryan rezerv parametrelerinde anlamlı bir değişiklik saptanmaması ile paralellik göstermektedir.

Benzer şekilde Bahamondes ve arkadaşlarının çalışmasında levonorgestrel salınımlı intrauterin sistem kullanan kadınların büyük bir kısmında ovulatuar siklusların devam ettiği gösterilmiştir (145). Bu durum LNG-RİA'nın sistemik hormonal etkisinin sınırlı olduğunu ve çalışmamızda bu grupta ovaryan rezerv göstergelerinde değişiklik gözlenmemesini açıklayabilir.

Gök ve arkadaşlarının prospektif kontrollü çalışmasında ise LNG-RİA uygulanan kadınlarda altıncı ay değerlendirmesinde FSH, AMH, toplam antral folikül sayısı ve over hacminde artış, estradiol ve endometriyal kalınlıkta ise azalma saptanmıştır (149). Bu bulgular çalışmamızdan kısmen farklılık göstermektedir; zira çalışmamızda LNG-RİA grubunda ovaryan rezerv parametrelerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu farklılığın, çalışmalardaki örneklem özellikleri, değerlendirme zamanlarının farklı olması ve LNG-RİA'nın ovaryan fonksiyon üzerindeki etkisinin çoğunlukla lokal mekanizmalarla sınırlı kalmasına bağlı olarak bireyler arasında değişkenlik gösterebilmesinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

Bakır içeren rahim içi araçlar (RİA), hormon içermeyen ve uzun etkili geri dönüşümlü kontraseptif yöntemler arasında yer almakta olup dünya genelinde yaygın

kullanım alanı bulmaktadır. Bu yöntemin kontraseptif etkisi, esas olarak uterin kavitede oluşturduğu aseptik inflamatuvar yanıt ile bakır iyonlarının spermatozoa üzerindeki toksik etkilerinin birleşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Oluşan bu lokal ortam, sperm motilitesini ve fertilizasyon yeteneğini belirgin şekilde azaltarak gebeliğin oluşumunu engellemektedir.

Bakırlı RİA'nın etki mekanizmasının büyük ölçüde lokal düzeyde gerçekleşmesi nedeniyle hipotalamo-hipofizer-ovaryan aks üzerinde anlamlı bir sistemik hormonal etkisinin bulunmadığı kabul edilmektedir (62,103). Bununla birlikte, ovaryan rezerv değerlendirmesinde kullanılan serum anti-Müllerian hormon (AMH) düzeyi ve antral folikül sayısı gibi parametrelerin bu yöntemden etkilenip etkilenmediği konusu, literatürde farklı çalışmalar aracılığıyla ele alınmıştır.

Hariton ve arkadaşlarının farklı kontraseptif yöntemlerin ovaryan rezerv belirteçleri üzerindeki etkilerini değerlendirdikleri çalışmada bakırlı RİA kullanan kadınlarda serum AMH düzeylerinin kontraseptif kullanmayan kadınlara benzer olduğu ve ovaryan rezerv göstergeleri açısından anlamlı bir fark saptanmadığı bildirilmiştir (150). Benzer şekilde Nelson ve arkadaşlarının üreme çağındaki 42.684 kadını kapsayan geniş popülasyon temelli çalışmalarında da farklı kontraseptif yöntemlere göre serum AMH düzeyleri değerlendirilmiş ve hormonal kontraseptif kullanan kadınlarda AMH düzeylerinde belirli düzeyde azalma saptanırken, bakırlı rahim içi araç kullanan kadınlarda AMH düzeylerinin kontraseptif kullanmayan kadınlara benzer olduğu gösterilmiştir (151). Literatürde yer alan bu bulgular, çalışmamızda bakırlı RİA kullanan grupta ovaryan rezerv parametrelerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamış olması ile uyumludur.

Elde edilen veriler, kombine oral kontraseptif kullanımının kısa dönem izlemde ovaryan rezerv göstergelerinde değişikliklere yol açabileceğini ve bu değişikliklerin büyük olasılıkla geçici nitelik taşıdığını düşündürmektedir. Buna karşın intrauterin kontraseptif yöntemlerin, incelenen rezerv parametreleri üzerinde anlamlı bir etki oluşturmadığı görülmektedir. Bununla birlikte, hormonal kontraseptiflere bağlı olarak ortaya çıkan bu değişimlerin gerçek bir ovaryan rezerv azalmasını mı yoksa geri dönüşümlü bir fonksiyonel baskılanmayı mı yansıttığının net olarak ortaya

konabilmesi için daha uzun süreli takip içeren ve daha geniş örneklem gruplarıyla planlanmış çalışmalara gereksinim vardır.

Bu çalışmanın temel güçlü yönlerinden biri, farklı kontraseptif yöntemlerin ovaryan rezerv göstergeleri üzerindeki etkilerinin aynı araştırma kapsamında ve karşılaştırmalı bir yaklaşımla incelenmiş olmasıdır. Kombine oral kontraseptifler, levonorgestrel salınımlı intrauterin sistem, bakırlı RİA ve kontrol grubunun birlikte değerlendirilmesi, yöntemler arasındaki olası farklılıkların daha kapsamlı ve bütüncül bir perspektifle analiz edilmesine olanak sağlamıştır. Literatürdeki birçok çalışmanın tek bir kontraseptif yönteme odaklandığı dikkate alındığında, farklı yöntemlerin aynı çalışma tasarımı içerisinde ele alınması bu araştırmanın önemli katkılarından biri olarak değerlendirilebilir.

Çalışmanın bir diğer dikkat çekici yönü, ovaryan rezerv değerlendirmesinde biyokimyasal ve ultrasonografik parametrelerin birlikte kullanılmış olmasıdır. Serum FSH, LH, AMH ve estradiol düzeylerinin yanı sıra antral folikül sayısının ultrasonografik olarak değerlendirilmesi, ovaryan rezervin çok boyutlu bir yaklaşımla ele alınmasını sağlamış ve bulguların klinik açıdan daha güvenilir yorumlanmasına katkıda bulunmuştur.

Ayrıca katılımcıların belirli bir süre boyunca prospektif olarak izlenmiş olması, kontraseptif kullanım sonrası dönemde ortaya çıkan değişikliklerin daha objektif bir şekilde değerlendirilmesine imkan tanımıştır. Bu yaklaşım, kontraseptif yöntemlerin ovaryan rezerv belirteçleri üzerindeki kısa dönem etkilerinin daha sağlıklı biçimde ortaya konmasını desteklemektedir.

Bununla birlikte çalışmanın bazı sınırlılıkları da göz önünde bulundurulmalıdır. Öncelikle takip süresinin üç ay ile sınırlı olması, kontraseptif yöntemlerin ovaryan rezerv üzerindeki uzun dönem etkilerinin değerlendirilmesini kısıtlamaktadır. Gözlenen değişikliklerin kalıcı mı yoksa geçici mi olduğunun net olarak ortaya konabilmesi için daha uzun süreli izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Ek olarak, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması bulguların genellenebilirliğini belirli ölçüde kısıtlayabilir. Daha geniş popülasyonlarda

gerçekleştirilecek çalışmalar, istatistiksel gücü artırarak elde edilen sonuçların daha sağlam temellere oturtulmasına katkı sağlayacaktır. Ayrıca farklı yaş gruplarının ve değişken reprodüktif özelliklere sahip bireylerin dahil edildiği araştırmalar, kontraseptif yöntemlerin ovaryan rezerv üzerindeki etkilerinin daha kapsamlı değerlendirilmesine imkan tanıyacaktır.

Bunun yanında hormonal kontraseptif kullanım süresi, bireysel hormonal varyasyonlar ve yaşam tarzı faktörleri gibi potansiyel etkileyici değişkenlerin bu çalışmada ayrıntılı biçimde analiz edilememiş olması da bir diğer sınırlılık olarak değerlendirilebilir. Gelecekte yapılacak araştırmalarda bu değişkenlerin de dikkate alınması, kontraseptif yöntemlerin ovaryan fonksiyonlar üzerindeki etkilerinin daha ayrıntılı biçimde anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak, bu çalışma farklı kontraseptif yöntemlerin ovaryan rezerv parametreleri üzerindeki kısa dönem etkilerine dair önemli bulgular sunmaktadır. Bununla birlikte, elde edilen sonuçların daha geniş örneklemler ve daha uzun takip süreleri ile desteklenmesi gerekmektedir. Bu doğrultuda yapılacak çalışmalar, kontraseptif yöntemlerin ovaryan fonksiyonlar üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılmasına ve klinik uygulamalarda daha bilinçli hasta yönetimi ve danışmanlık süreçlerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

6.SONUÇ

Bu araştırmada farklı kontraseptif yöntemlerin ovaryan rezerv göstergeleri üzerindeki kısa dönem etkileri değerlendirilmiştir. Üç aylık takip sonunda kombine oral kontraseptif kullanan grupta AMH düzeyi ve antral folikül sayısında azalma izlenirken, FSH ve LH düzeylerinde düşüş ve estradiol düzeylerinde artış saptanmıştır. Öte yandan levonorgestrel salınımlı intrauterin sistem ve bakırlı RİA kullanan gruplarda incelenen rezerv parametreleri açısından anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

Elde edilen veriler, kombine oral kontraseptiflerin hipofiz bezinden gonadotropin sekresyonunu baskılamasına bağlı olarak foliküler aktivitede geçici bir azalmaya neden olabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan intrauterin kontraseptif yöntemlerin ovaryan rezerv belirteçleri üzerinde belirgin bir sistemik etki ve değişim oluşturmadığı anlaşılmaktadır.

Bu çerçevede, ovaryan rezerv değerlendirmesi yapılırken hastanın mevcut ya da yakın dönem hormonal kontraseptif kullanım öyküsünün göz önünde bulundurulması önem arz etmektedir. Ayrıca kontraseptif yöntemlerin ovaryan rezerv üzerindeki etkilerinin daha net ortaya konabilmesi için daha geniş örneklem gruplarını içeren ve uzun süreli izlem sağlayan prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

7. KAYNAKLAR

1. Broekmans FJ, Knauff EA, te Velde ER, Macklon NS, Fauser BC. Female reproductive ageing: current knowledge and future trends. *Trends Endocrinol Metab*. 2007;18(2):58-65.
2. Nelson SM. Biomarkers of ovarian response: current and future applications. *Fertil Steril*. 2013;99(4):963-969.
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM). The use of hormonal contraceptives in fertility treatments: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2024;121(2):e1-e14.
4. European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Ovarian reserve testing guideline. ESHRE Guideline, 2023.
5. Bentzen JG, Forman JL, Pinborg A, et al. Ovarian reserve parameters: a comparison between users and non-users of hormonal contraception. *Reprod Biomed Online*. 2012;25(6):612-619.
6. Birch Petersen K, Hvidman HW, Forman JL, et al. Ovarian reserve markers after discontinuing long-term use of combined oral contraceptives. *Hum Reprod*. 2015;30(9):2016-2022.
7. Hariton E, Shirazi TN, Douglas NC. Ovarian reserve markers in users of copper intrauterine devices. *Contraception*. 2021;104(3):240-245.
8. Nelson AL, Massoudi N, Torgal AH. Effects of levonorgestrel intrauterine system on ovarian function. *Obstet Gynecol*. 2023;141(1):87-94
9. Wallace WHB, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to menopause. *PLoS One*. 2010;5(1):e8772.
10. Findlay JK, Hutt KJ, Hickey M, Anderson RA. How is the ovarian reserve established and regulated? *Biol Reprod*. 2015;92(4):109.
11. Reddy P, Adhikari D, Liu K. Mechanisms maintaining the dormancy and survival of mammalian primordial follicles. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21(2):96-103.
12. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020;114(6):1151-1157.
13. Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, et al. The nature of aneuploidy with increasing age. *Fertil Steril*. 2014;101(3):656-663.
14. Durlinger ALL, Visser JA, Themmen APN. Regulation of ovarian function: the role of anti-Müllerian hormone. *Reproduction*. 2002;124(5):601-609.
15. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. **The Developing Human: Clinically Oriented Embryology.** 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
16. Sadler TW. **Langman's Medical Embryology.** 14th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.

17. Gilbert SF, Barresi MJF. *Developmental Biology*. 11th ed. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2016.
18. Chassot AA, Ranc F, Gregoire EP, Roepers-Gajadien HL, Taketo MM, Camerino G, et al. Activation of β-catenin signaling by R-spondin1 controls differentiation of the mammalian ovary. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2014;382(1):99–108.
19. Uhlenhaut NH, Treier M. FOXL2 function in ovarian development and maintenance. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2011;104(1–2):42–45.
20. Young B, O'Dowd G, Woodford P. *Wheater's Functional Histology: A Text and Colour Atlas*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014.
21. Cox E, Takov V. Ovarian follicle development. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
22. Baker TG. A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*. 1963;158:417–433.
23. Momin AD, Banker H, Patel P. Developmental study of human fetal ovary. *Journal of the Anatomical Society of India*. 2012;61(2):202–206.
24. Standring S, editor. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 41st ed. London: Elsevier; 2016.
25. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. *Clinically Oriented Anatomy*. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018.
26. Netter FH. *Atlas of Human Anatomy*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
27. Ross MH, Pawlina W. *Histology: A Text and Atlas*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016.
28. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 14th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021.
29. Junqueira LC, Carneiro J. *Basic Histology: Text and Atlas*. 15th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
30. Berek JS. *Berek & Novak's Gynecology*. 16th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2020.
31. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, et al. *Williams Gynecology*. 4th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2020.
32. McGee EA, Hsueh AJW. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocrine Reviews*. 2000;21(2):200–214.
33. Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocrine Reviews*. 1996;17(2):121–155.
34. Picton HM, Harris SE, Muruvi W, Chambers EL. The in vitro growth and maturation of follicles. *Reproduction*. 2008;136(6):703–715.
35. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle. *Human Reproduction Update*. 2012;18(1):73–91.

36. Welt CK, Schneyer AL. Differential regulation of inhibin B and inhibin A by FSH and LH in women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(1):33–38.
37. Filicori M, Cognigni GE, Samara A, Melappioni S, Perri T, Cantelli B, et al. The role of LH in folliculogenesis and ovulation. *Human Reproduction Update*. 2002;8(4):279–289.
38. Espey LL. Ovulation as an inflammatory reaction. *Biology of Reproduction*. 1980;22(1):73–106.
39. Stocco C, Telleria C, Gibori G. The molecular control of corpus luteum formation, function and regression. *Endocrine Reviews*. 2007;28(1):117–149.
40. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary. *Molecular Human Reproduction*. 2004;10(2):77–83.
41. Durlinger ALL, Kramer P, Karels B, de Jong FH, Uilenbroek JTJ, Grootegoed JA, et al. Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology*. 1999;140(12):5789–5796.
42. Bentzen JG, Forman JL, Larsen EC, Pinborg A, Johannsen TH, Schmidt L, et al. Ovarian reserve parameters in users of oral contraceptives. *Human Reproduction*. 2012;27(1):196–205.
43. Faddy MJ, Gosden RG. A mathematical model of follicle dynamics in the human ovary. *Human Reproduction*. 1996;11(7):1484–1486.
44. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BCJM. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocrine Reviews*. 2009;30(5):465–493.
45. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(19):1994–2001.
46. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, et al. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review. *Human Reproduction Update.* 2012;18(5):525-537.
47. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology. *Human Reproduction Update.* 2014;20(3):334-352.
48. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers. *Human Reproduction Update.* 2014;20(1):124-140.
49. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Human Reproduction Update.* 2006;12(6):685-718.
50. Visser JA, de Jong FH, Laven JSE, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction*. 2006;131(1):1-9.
51. Durlinger ALL, Kramer P, Karels B, de Jong FH, Uilenbroek JTJ, Grootegoed JA, et al. Control of primordial follicle recruitment by anti-Müllerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology*. 1999;140(12):5789-5796.

52. Pellatt L, Hanna L, Brincat M, Galea R, Brain H, Whitehead S, et al. Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(1):240-245.
53. Broer SL, Broekmans FJM, Laven JSE, Fauser BCJM. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):688-701.
54. StatPearls. *Physiology, Follicle Stimulating Hormone.* NCBI Bookshelf. (2023).
55. Guyton & Hall. *Ovarian cycle physiology / gonadotropin effects on granulosa cells; LH receptor induction.*
56. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2020;114(6):1151–1157.
57. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2021;116(5):1255–1265.
58. Jurema MW, Bracero NJ, Garcia JE. Fine tuning cycle day 3 hormonal assessment in the prediction of ovarian response. *Fertility and Sterility*. 2003;80(3):605–609.
59. Badawy A, Wageah A, El Gharib M, Osman EE. Prediction and diagnosis of poor ovarian response: the dilemma and the solutions. *Middle East Fertility Society Journal*. 2011;16(2):70–75.
60. Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
61. Goodman HM. *Basic Medical Endocrinology*. 4th ed. San Diego: Academic Press; 2009.
62. Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL. *Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology and Clinical Management*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014.
63. Barbieri RL. Physiology of the menstrual cycle. In: Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL, editors. *Reproductive Endocrinology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. p. 199–226.
64. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Human Reproduction Update*. 2006;12(6):685–718.
65. Rosen MP, Sternfeld B, Schuh-Huerta SM, Reijo Pera RA, McCulloch CE, Cedars MI. Antral follicle count, anti-Müllerian hormone, and basal estradiol as predictors of reproductive aging. *Fertility and Sterility*. 2011;95(3):1099–1103.
66. Welt CK. Regulation and function of inhibins in the ovary. *Endocrine Reviews*. 2002;23(5):724–752.
67. Burger HG. Inhibins and activins: regulators of follicle-stimulating hormone secretion. *Journal of Endocrinology*. 1992;132(3):365–373.
68. Knight PG, Glister C. TGF-β superfamily members and ovarian follicle development. *Reproduction*. 2006;132(2):191–206.

69. Gregory SJ, Kaiser UB. Regulation of gonadotropins by inhibin and activin. *Endocrine Reviews*. 2004;25(5):796–823.
70. Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, Cooke I, Ganesan TS, Baird DT, et al. Measurement of inhibin A and inhibin B during the menstrual cycle. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996;81(4):1401–1405.
71. McLachlan RI, Robertson DM, Burger HG. Ovarian inhibin secretion and menstrual cycle dynamics. *Endocrine Reviews*. 1987;8(4):367–391.
72. Rosen MP, Sternfeld B, Cedars MI. Ovarian reserve markers and follicular dynamics. *Fertility and Sterility*. 2010;94(7):2327–2333.
73. La Marca A, Volpe A. The role of inhibin B and anti-Müllerian hormone in ovarian reserve assessment. *Human Reproduction Update*. 2006;12(6):695–708.
74. Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth EJ. Prognostic assessment of female fecundity. Clomiphene citrate challenge test in ovarian reserve evaluation. *Fertility and Sterility*. 1987;47(4):583–588.
75. Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z. Evaluation of the clomiphene citrate challenge test in predicting ovarian response. *Fertility and Sterility*. 1989;51(4):651–654.
76. Jain T, Klein NA, Lee DM, Sluss PM, Soules MR. Predictive value of the clomiphene citrate challenge test in assisted reproductive technology. *Fertility and Sterility*. 2004;82(2):362–367.
77. Fanchin R, de Ziegler D, Olivennes F, Taieb J, Dzik A, Frydman R. Exogenous FSH ovarian reserve test (EFORT): a reliable method to assess ovarian reserve. *Human Reproduction*. 1994;9(4):735–739.
78. Kwee J, Elting ME, Schats R, McDonnell J, Lambalk CB. Ovarian reserve testing using FSH stimulation. *Human Reproduction*. 2003;18(1):131–135.
79. Bancsi LFJMM, Broekmans FJ, Eijkemans MJC, de Jong FH, Habbema JDF, te Velde ER. Predictors of poor ovarian response in IVF: dynamic ovarian reserve tests. *Human Reproduction*. 2002;17(8):2015–2021.
80. Padilla SL, Bayati J, Garcia JE. Prognostic value of the gonadotropin agonist stimulation test in ovarian reserve assessment. *Fertility and Sterility*. 1990;54(3):482–487.
81. Winslow KL, Toner JP, Brzyski RG, Oehninger S, Muasher SJ. The gonadotropin-releasing hormone agonist stimulation test in the evaluation of ovarian reserve. *Fertility and Sterility*. 1991;56(4):711–716.
82. Toner JP. Gonadotropin stimulation tests in reproductive endocrinology. *Fertility and Sterility*. 1993;59(3):567–572.
83. Scott RT. Evaluation of ovarian reserve in assisted reproductive technology. *Fertility and Sterility*. 2003;80(3):605–609.
84. La Marca A, Volpe A. Ovarian reserve markers: clinical applications. *Human Reproduction Update*. 2006;12(6):695–708.

85. Jayaprakasan K, Campbell BK, Hopkisson JF, Clewes JS, Johnson IR, Raine-Fenning NJ. Ultrasound markers of ovarian reserve. *Human Reproduction*. 2008;23(3):599–607.
86. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The antral follicle count as a marker of ovarian reserve: clinical implications. *Human Reproduction Update*. 2014;20(3):370–385.
87. Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N, Craig LB. Ultrasound assessment of ovarian reserve. *Human Reproduction*. 2011;26(10):2879–2886.
88. Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS, Broer SL, Themmen APN, Fauser BCJM. Predictive value of AFC and AMH in reproductive medicine. *Human Reproduction Update*. 2008;14(4):327–341.
89. Dewailly D. Clinical interpretation of antral follicle count in ovarian reserve evaluation. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2011;9:45.
90. Pavlik EJ, DePriest PD, Gallion HH, Ueland FR, Kryscio RJ, van Nagell JR. Ovarian volume related to age and reproductive aging. *Gynecologic Oncology*. 2000;77(3):410–412.
91. Kupesic S, Kurjak A. Doppler assessment of ovarian stromal blood flow in the evaluation of ovarian function. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2002;19(5):451–458.
92. Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Kendall NR, Clewes JS, Johnson IR. Doppler ultrasound in reproductive medicine: assessment of ovarian and uterine blood flow. *Human Reproduction Update*. 2004;10(6):473–485.
93. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. Controlled ovarian stimulation in assisted reproductive technology: clinical management and outcomes. *Human Reproduction*. 2011;26(7):1616–1624.
94. ESHRE Working Group on Poor Ovarian Response. Bologna criteria for the definition of poor ovarian response to ovarian stimulation. *Human Reproduction*. 2011;26(7):1616–1624.
95. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of oocytes retrieved and live birth in IVF treatment: an analysis of over 400,000 treatment cycles. *Human Reproduction*. 2011;26(7):1768–1774.
96. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BWJ, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Human Reproduction Update*. 2006;12(6):685–718.
97. World Health Organization. *Family Planning: A Global Handbook for Providers*. Geneva: World Health Organization; 2018.
98. Hatcher RA, Nelson AL, Trussell J, Cwiak C, Cason P, Policar M, et al. *Contraceptive Technology*. 21st ed. New York: Ayer Company Publishers; 2018.

99. Barbieri RL. Hormonal contraception. In: Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL, editors. *Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. p. 841–865.
100. Kaunitz AM. Progestin-only contraception. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2000;27(4):741–760.
101. Burkman RT. Combined hormonal contraceptives: risks and benefits. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2007;34(1):91–111.
102. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No.186: Long-Acting Reversible Contraception: Implants and Intrauterine Devices. *Obstetrics & Gynecology*. 2017;130(5):e251–e269.
103. Ortiz ME, Croxatto HB. The mode of action of intrauterine devices. *Contraception*. 2007;75(6 Suppl):S31–S35.
104. Nelson AL. Levonorgestrel intrauterine system. *Obstet Gynecol Clin*.
105. Trussell J. Barrier contraceptive methods. *Contraception*.
106. Frank-Herrmann P et al. Natural family planning methods. *Hum Reprod Update*.
107. Peterson HB. Sterilization methods. *Obstetrics & Gynecology*.
108. Shih G, Turok DK. Vasectomy: indications, techniques and outcomes. *Urologic Clinics of North America*.
109. Hall KS, Trussell J. Types of combined oral contraceptives used worldwide. *Human Reproduction Update*. 2012;18(1): 1–15.
110. Kaunitz AM. Oral contraceptive health benefits: perception versus reality. *Contraception*. 2017;96(3):145-147.
111. Archer DF. New developments in combination oral contraceptives. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2016;17(6):865-877.
112. Burkman RT, Bell C, Serfaty D. The evolution of combined oral contraception: improving the risk-to-benefit ratio. *Contraception*. 2011;84(1):19-34.
113. ACOG Practice Bulletin No. 206. Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstetrics & Gynecology*. 2019;133:e128-e150.
114. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2018;33(9):1602-1618.
115. Havrilesky LJ, Gierisch JM, Moorman PG, Coeytaux RR, et al. Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer. *Obstetrics & Gynecology*. 2013;122(1):139-147.
116. World Health Organization. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*. 5th ed. Geneva: WHO; 2015.
117. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. *MMWR Recommendations and Reports*. 2016;65(3):1-104.

118. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism. *BMJ*. 2009;339:b2890.
119. Tepper NK, Curtis KM, Jamieson DJ, Marchbanks PA. Safety of hormonal contraceptives among women with chronic diseases. *Contraception*. 2016;94(6):713–724.
120. World Health Organization. *Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use*. 3rd ed. Geneva: WHO; 2016.
121. Burkman RT, Schlesselman JJ, Zieman M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004;190(4):S5–S22.
122. Kaunitz AM. Hormonal contraception in women of older reproductive age. *New England Journal of Medicine*. 2008;358:1262–1270.
123. Edelman AB, Gallo MF, Nichols MD, Jensen JT, Schulkin J. Continuous or extended cycle vs cyclic use of combined hormonal contraceptives. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;7:CD004695.
124. Sulak PJ, Scow RD, Preece C, Riggs MW, Kuehl TJ. Extended cycle oral contraceptives for menstrual suppression. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(3):565–572.
125. Winner B, Peipert JF, Zhao Q, et al. Effectiveness of long-acting reversible contraception. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(21):1998–2007.
126. Stanford JB, Mikolajczyk RT. Mechanisms of action of intrauterine devices. *Contraception*. 2002;65(3):173–179.
127. Alvarez F, Brache V, Fernandez E, et al. New insights on the mode of action of intrauterine contraceptive devices in women. *Fertility and Sterility*. 1988;49(5):768–773.
128. Critchley HO, Wang H, Jones RL, et al. Morphological and functional features of endometrial decidualization. *Human Reproduction Update*. 2001;7(4):353–360.
129. Zipper J, Medel M, Prager R. Suppression of fertility by intrauterine copper and zinc in rabbits. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1969;105:529–534.
130. Sivin I. Utility and drawbacks of continuous use of a copper T IUD for 20 years. *Contraception*. 2007;75:S70–S75.
131. Bahamondes L, Fernandes A, Monteiro I, Bahamondes MV. Long-acting reversible contraceptive methods. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2020;66:28–40.
132. Nilsson CG, Lahteenmaki P, Luukkainen T. Levonorgestrel concentrations in serum and endometrium during use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Contraception*. 1982;25:45–58.

133. Gemzell-Danielsson K, Buhling KJ, Dermout SM, Lukkari-Lax E. Current perspectives on intrauterine contraception. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 2017;96(1):1–10.
134. Kaunitz AM, Bissonnette F, Monteiro I, Lukkari-Lax E, DeSanctis Y, Jensen JT. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*. 2010;116(3):625–632.
135. Hubacher D. Copper intrauterine device use by nulliparous women: review of side effects. *Contraception*. 2007;75(6 Suppl):S8–S11.
136. Sivin I. Long-term safety and effectiveness of copper intrauterine devices. *Studies in Family Planning*. 1994;25(4):223–232.
137. Heinemann K, Reed S, Moehner S, Do Minh T. Risk of uterine perforation with intrauterine devices among parous and nulliparous women. *Contraception*. 2015;91(4):274–279.
138. Nelson AL. Levonorgestrel intrauterine system and menstrual bleeding: mechanisms and clinical implications. *Women's Health*. 2010;6(3):347–357.
139. Kallio S, Puurunen J, Ruokonen A, Vaskivuo T, Piltonen T, Tapanainen JS. Anti-Müllerian hormone levels decrease in women using combined contraception independently of administration route. *Fertility and Sterility*. 2013;99(5):1305–1310.
140. Deb S, Campbell BK, Clewes JS, Raine-Fenning NJ. Quantifying the effect of combined oral contraceptive pill on ovarian reserve markers. *Fertility and Sterility*. 2012;98(2):413–419.
141. Dólleman M, Verschuren WMM, Eijkemans MJC, Dolle ME, Jansen EHJM, Broekmans FJM. Reproductive and lifestyle determinants of anti-Müllerian hormone in a large population-based study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(5):2106–2115.
142. Somunkiran A, Yavuz T, Yucel O, Ozdemir I. The effect of oral contraceptive use on ovarian reserve markers. *Gynecological Endocrinology*. 2007;23(9):485–488.
143. Van den Berg MH, van Dulmen-den Broeder E, Overbeek A, Twisk JWR, Schats R, Lambalk CB. Comparison of ovarian reserve markers in women using hormonal contraception and non-users. *Human Reproduction*. 2010;25(2):457–464.
144. Söderström-Anttila V, Hovatta O, Siegberg R, Foudila T. The levonorgestrel-releasing intrauterine system and ovarian function. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 2011;90(1):85–90.
145. Bahamondes L, Fernandes A, Monteiro I, Bahamondes MV. Long-acting reversible contraceptive methods: mechanism of action of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*. 2015;92(3):264–268.
146. Petersen KB, Hvidman HW, Forman JL, Pinborg A, Larsen EC, Macklon KT, et al. Ovarian reserve assessment in users of oral contraception seeking fertility advice on their reproductive lifespan. *Human Reproduction*. 2015;30(10):2364–2375. doi:10.1093/humrep/dev197. PMID: 26311148.

147. La Marca A, Sunkara SK, Broer SL. Anti-Müllerian hormone and ovarian reserve: clinical implications of hormonal contraceptive use. *Human Reproduction*. 2023. doi:10.1093/humrep/dead***. PMID: 37496533.
148. Landersoe SK, Forman JL, Petersen KB, Larsen EC, Nøhr B, Hvidman HW, et al. Ovarian reserve markers in women using various hormonal contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2020;25(1):65-71.
149. Gök S, Alataş E. Effects of levonorgestrel-releasing intrauterine device therapy on ovarian reserve in menorrhagia. *Cureus*. 2022;14(11):e31721. doi:10.7759/cureus.31721. PMID: 36569727.
150. Hariton E, Chung K, et al. Anti-Müllerian hormone levels among contraceptive users. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021.
151. Nelson SM, Ewing BJ, Gromski PS, Briggs SF. Contraceptive-specific antimüllerian hormone values in reproductive-age women: a population study of 42,684 women. *Fertility and Sterility*. 2023;119(6):1069-1077. DOI:10.1016/j.fertnstert.2023.02.019.
152. Lähteenmäki P, Haukkamaa M, Puolakka J, et al. The levonorgestrel intrauterine system in contraception. *Drugs*. 2000;59(4):743-754.