

# Over Rezervinin Değerlendirilmesi

## Assessment of Ovarian Reserve

Dr. Gülşen DOĞAN DURDAĞ,<sup>a</sup>  
Dr. Bülent BERKER<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
ANKARA

Geliş Tarihi/Received: 08.05.2008  
Kabul Tarihi/Accepted: 10.07.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Gülşen DOĞAN DURDAĞ  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
ANKARA  
gulsendogan@hotmail.com

**ÖZET** Over rezervi, overlerde follikulogenez ve steroidogenez fonksiyonunu yerine getirecek folliküllerin sayı ve kalitesini, yeterliliğini tanımlamaktadır. Kadının yaşı arttıkça over rezervi primordiyal folliküllerin apoptotik kaybına bağlı olarak azalır. Ancak popülasyonda oositlerin kayıp hızı farklıdır. Overin yaşlanması over rezervindeki yaşa bağlı azalmada anahtar rol oynamaktadır; primordiyal follikül sayısı azalır, oosit kalitesi bozulur, implantasyon oranı azalır, embriyoda kromozomal anomali oranı ve bunun sonucunda düşük oranı artar. Over rezervinin tahmini, üretkenliğin azaldığı 30'lu yaşların sonunda ve 40'lı yaşların başında çocuk isteyen kadınlarda önemlidir. Ayrıca infertil bir kadında, özellikle in vitro fertilizasyon – embriyo transferi (IVF-ET) gibi bir fertilitte tedavisine başlanmadan önce, kadının yeterli over rezervine sahip olup olmadığını değerlendirmesi klinik başarının artırılması ve ekonomik kayıpların önlenmesi açısından önemlidir. Yaşı 35'ten ileri olan kadınlar, açıklanamayan infertilitesi olanlar, ailede erken menopoz hikayesi olanlar, daha önce overyan cerrahi (overyan kistektomi, unilateral ooferektomi, vb), kemoterapi ya da radyasyon hikayesi olanlar, sigara kullananlar, eksojen gonadotropin uyarısına kötü yanıtı gösterilmiş olan hastalar için over rezervinin değerlendirilmesi önerilebilir. Over rezervinin yaygın olarak kullanılan belirteçleri yaş, bazal follikül stimule edici hormon (FSH) ve östradiol (E2) seviyelerini içerir. Serum inhibin B ve Anti-Müllerian Hormon (AMH) seviyeleri, Antral Follikül Sayısı (AFC) ve over hacmi, ayrıca gonadotropin serbestleştirici hormon agonist uyarı testleri (GAST), eksojen follikül stimule edici hormon over rezerv testi (EFORT), klomifen sitrat tarama testi (CCCT) gibi dinamik testler over rezervinin belirteci olarak çalışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Over fonksiyon testleri; Anti-Müllerian Hormon; inhibitörler

**ABSTRACT** Ovarian reserve describes the number and quality of follicles to perform folliculogenesis and steroidogenesis in the ovary. Ovarian reserve diminishes due to the apoptosis of primordial follicles as a woman gets older, but the reduction rate differs individually in the population. Ovarian aging has the main role in the decline of ovarian reserve. This means that the number of primordial follicles and good quality oocytes diminish, implantation rate decreases, on the contrary, rate of embryonal chromosomal anomaly and consequently abortion increase. Prediction of the ovarian reserve is important for women at their late 30's and early 40's since the fertility potential decreases. Furthermore, in infertile women assessment of ovarian reserve before the treatment is important to choose the most cost-effective procedure and get the most successful outcome. Ovarian reserve tests should be considered for women who are older than 35 years old, who have family history of early menopause, who have previous ovarian surgery, chemotherapy or radiation, who smoke, who are classified in the unexplained infertility group and whose poor response to the exogenous gonadotropine stimulation has been demonstrated. Common markers for ovarian reserve include age, basal follicle stimulating hormone (FSH), and estradiol (E2) levels. Serum inhibin B and anti-mullerian hormone (AMH) levels, antral follicle count (AFC), ovarian volume and dynamic tests such as gonadotropine releasing hormone agonist stimulation test (GAST), exogenous FSH ovarian reserve test (EFORT) and clomiphene citrate challenge test (CCCT) have been studied as markers of ovarian reserve.

**Key Words:** Ovarian function tests; Anti-Mullerian Hormone; inhibins

**A**zalmış over rezervi, infertilitenin giderek artan önemli bir sebebidir. Over rezervi, overlerde follikulogenez ve steroidogenez fonksiyonunu yerine getirecek folliküllerin sayısını, kalitesini ve yeterliliğini tanımlamaktadır. Kadının yaşı arttıkça over rezervi primordiyal folliküllerin apoptotik kaybına bağlı olarak azalır. Aslında over rezervindeki azalma intrauterin dönemde, 20. gebelik haftasından itibaren başlayan bir süreçtir. Bu döneme kadar hızlı mitoz ile çoğalan oogoniyaların çoğalması durur, sonra sayıları azalmaya başlayarak yenidoğanda 1-2 milyona, puberte başlangıcında 300-400 bin civarına iner. Bunlar arasından her ay ortalama 1000 tanesi follikülün ovulasyona gidişinin farklı aşamalarında atreziye uğrar. Ancak popülasyonda oositlerin kayıp hızı farklıdır. Bu yüzden overin biyolojik yaşı kronolojik yaşını yansıtmayabilir. Over rezervi azalmış olan çoğu kadın oositlerin prematür kaybı için risk faktörü taşımamaktadır ve menstruel siklusları düzenlidir.<sup>1,2</sup>

Çocuk sahibi olma yaşının geciktirilmesi, kadının üretkenlik potansiyelinde azalmaya sebep olmuştur. Overin yaşlanması over rezervindeki yaşa bağlı azalmada anahtar rol oynamaktadır; primordiyal follikül sayısı azalır, oosit kalitesi bozulur, implantasyon oranı azalır, embriyoda kromozomal anomali oranı ve bunun sonucunda düşük oranı artar. Zahmetli ve pahalı bir infertilite tedavi programına girmeden önce over rezervinin bir tarama testi ile değerlendirilmesi önem kazanmıştır.<sup>3</sup> Gebelik şansının tahmini, hekimin hastalarını bilgilendirmesine ve tedavi seçeneklerini değerlendirmesine olanak sağlar. Over yanıtının tahmini ayrıca, daha iyi sonuç alınabilmesi için tedavi protokolünün düzenlenmesine yardımcı olması nedeniyle de önemlidir.<sup>4</sup>

Eksojen gonadotropin uyarısı ile en az 8-10 follikül gelişmesi ve bununla tutarlı sayıda sağlıklı oosit toplanması durumunda over rezervinin normal olduğu düşünülebilir.<sup>5</sup> Kötü over yanıtı, 4'ten daha az oosit toplanması ya da eksojen gonadotropinlere yanıt olarak 3'ten az follikül olması nedeni ile siklus iptalidir. Yüksek yanıt ise 20'den fazla oosit toplanmasıdır.<sup>6</sup>

Over rezervinin tahmini, üretkenlik çağının azaldığı 30'lu yaşların sonunda ve 40'lı yaşların ba-

şında çocuk isteyen kadınlarda önemlidir. Ayrıca infertil bir kadında, özellikle IVF-ET gibi çok sayıda follikül gelişiminin başarıyı etkileyeceği fertilité tedavisine başlanmadan önce, kadının yeterli over rezervine sahip olup olmadığının değerlendirilmesi hem klinik başarının artırılması hem de ekonomik kayıpların önlenmesi açısından önem taşır.<sup>1</sup>

Yaşı 35'ten ileri olan kadınlar, yaştan bağımsız olarak açıklanamayan infertilitesi olanlar, ailede erken menopoz hikayesi olanlar, daha önce overyan cerrahi (overyan kistektomi, unilateral ooferektomi, vb), kemoterapi ya da radyasyon hikayesi olanlar, sigara kullananlar ve eksojen gonadotropin uyarısına kötü yanıtı gösterilmiş olan hastalar için over rezervinin değerlendirilmesi önerilebilir.

Genellikle kadının yaşı over rezervi hakkında bilgi edinmenin basit bir yoludur. Ancak yaşla birlikte reproduktif kapasitedeki azalmanın değişkenlik göstermesi nedeni ile; daha genç yaşta olup azalmış rezervi olan kadınlarla, doğal fertilitenin ortalama olarak kayb olduğu yaşta olup hala yeterli rezerve sahip olan kadınları belirlemek gerekir. Hem overyan follikül cevabı hem de gebelik oranları açısından bireysel IVF sonucunu tahmin etmede kronolojik yaşın değeri sınırlı olduğu için over rezervinin diğer belirteçleri çalışılmıştır.<sup>3</sup> Herhangi bir over rezerv testinin yararlılığı en kolay ve etkin olarak test sonuçları ve IVF siklus başarısı arasındaki ilişkinin incelenmesiyle değerlendirilebilir.<sup>7</sup> Devam eden gebelik oranları ise, over rezervinin dışında; sperm parametreleri, fertilizasyonu etkileyen faktörler, implantasyon ve abortus gibi diğer çeşitli faktörlere bağlıdır. Bu nedenle over rezervini iyi yansıtan testler gebelik tahmininde aynı şekilde etkili olmayabilir.<sup>4</sup>

Over rezerv testleri genellikle azalmış over rezervi için tarama testi olarak kullanılmaktadır. Test, IVF hastaları için standart bir uyarı rejiminde kötü cevabın tahmininde kullanılır. Böyle bir test basit, güvenilir ve ucuz olmalı, hastayı çok zora sokmamalıdır.<sup>3</sup>

Over rezervinin yaygın olarak kullanılan belirteçleri yaş, bazal follikül stimule edici hormon (FSH) ve östradiol (E<sub>2</sub>) seviyelerini içerir. IVF'de

over cevabının tahmini için bazal FSH'ın etkinliğinin orta derecede olması, gebelik oluşması açısından tahmin gücünün ise çok sınırlı olması nedeniyle, geçen on yılda diğer çeşitli over rezerv testleri öne sürülmüştür. Serum inhibin B seviyeleri, Anti-Müllerian Hormon (AMH), Antral Follikül Sayısı (AFC) ve over hacmi, over rezervinin belirteçleri olarak çalışılmıştır. Gonadotropin serbestleştirici hormon agonist uyarı testleri (GAST), eksojen follikül stimule edici hormon over rezerv testi (EFORT), klomifen sitrat tarama testi (CCCT) gibi dinamik testler gonadotropinlere cevap ve IVF başarı şansı açısından tahmin değeri belirlenmek üzere çalışılmıştır. Ayrıca bazal over rezerv testleri FSH, inhibin B ve antral follikül sayısı (AFC) kombinasyonu kullanımının IVF'de kötü over cevabının kuvvetli bir belirteci olduğu gösterilmiştir.<sup>3,8</sup>

### BAZAL SERUM FOLLİKÜL STİMÜLE EDİCİ HORMON (FSH) DEĞERİ

Normal menstrüel siklusta, büyümekte olan folliküller arasından ovulasyona gidecek olan dominant follikülün seçilmesi, geç luteal fazdaki FSH uyarısına bağlıdır. Bu dönemde serum progesteron ve inhibin seviyelerindeki azalma, mense kadar süren FSH artımı ile sonuçlanır. Folliküler büyüme başlayınca artan serum östradiol ve inhibin seviyeleri FSH seviyesini düşürür. Bu nedenle, overin FSH duyarlılığını değerlendirmek için en uygun zamanın menstrüel siklusun luteofolliküler geçiş dönemi olduğu düşünülmektedir. FSH ölçümleri genellikle siklusun 3. günü yapılmaktadır. Scott ve ark., FSH değeri <15 mIU/mL olan olgularda gebelik oranlarının, 15-29.4 mIU/mL olan olgulara göre 2 kat, >25 mIU/mL olan olgulardan 6 kat fazla olduğunu bildirmiştir.<sup>9</sup> Hazout ve ark.'nın çalışmasında ise FSH >9.8 IU/mL olan kadınlarda IVF başarısızlığı ve siklus iptali daha fazla idi.<sup>10</sup> Ancak FSH'ın değerlendirilmesinde net bir ölçüm sınırının olmaması, laboratuvarlar arasında geniş ölçüm farklılıkları bulunabilmesi ve olgudan olguya aylık ölçümlerde farklı sonuçlar alınabilmesi nedeniyle, FSH ölçümlerinin IVF başarısını belirlemedeki değeri sınırlıdır.

Menopozda FSH ile birlikte LH değeri de artış göstermektedir. Ancak FSH'daki yükselme LH'dan birkaç yıl önce gerçekleşmektedir. Bu nedenle

FSH/LH oranındaki artış over rezervindeki azalmanın ilk belirtisi olabilir. Mukherjee ve ark., 3. gün FSH değerleri normal bulunan olgularda FSH/LH oranı >3.6 olduğunda, bunun ovulasyon indüksiyonuna zayıf yanıtı belirlemedeki duyarlılığının %85, özgülüğünün ise %95 olduğunu belirtmiştir.<sup>11</sup>

### BAZAL ÖSTRADİOL (E<sub>2</sub>) DEĞERİ

Çalışmalar, 3. günde yüksek E<sub>2</sub> seviyelerinin tespit edilmesinin, elde edilen oosit sayısında ve gebelik oranlarında azalma ile birlikte olduğunu göstermektedir. Smotritch ve ark., IVF uygulanan olgulardan bazal E<sub>2</sub> değerleri > 80 pg/mL saptananlarda siklus iptal oranlarının daha yüksek, gebelik oranlarının ise daha düşük bulunduğunu bildirmiştir. Bazal E<sub>2</sub> > 100 pg/mL olan olguların ise hiçbirinde gebelik elde edilememiştir.<sup>12</sup> Serum östradiolündeki erken yükselme, yükselmiş FSH seviyelerinin olduğu siklusları devam eden daha yaşlı kadınlarda görülen ilerlemiş folliküler gelişimi ve dominant follikülün erken seçimini yansıtır.<sup>7</sup>

Yükselmiş erken folliküler faz E<sub>2</sub> seviyelerinin azalmış overyan cevap ile uyumlu olduğu gösterilmiştir. Bu, over rezervi azalan kadınlarda yükselen E<sub>2</sub> seviyelerinin FSH'ı normal sınırlara baskılayabilecek olması ve yanlış negatif FSH testi ile sonuçlanabilecek olması nedeni ile önemlidir.<sup>6</sup> Bu nedenle, siklusun 3. gününde FSH ve E<sub>2</sub>'nin birlikte ölçülmesi, FSH'ın tek başına ölçümüne bağlı yanlış negatif test oranını azaltmaya yardımcı olacaktır. Licciardi ve ark. 3. gün FSH ve östradiol ölçümlerinin birlikte değerlendirilmesinin, hormonların tek başlarına değerlendirilmesine göre tedavi başarısını belirlemede daha üstün bilgi sağladığını belirtmiştir.<sup>13</sup>

Siklusun 3. gününde FSH ve E<sub>2</sub>'nin her ikisi de yüksekse stimulusya over yanıtı muhtemelen çok zayıf olacaktır.<sup>7</sup>

Yaş ve FSH, over rezervinin indirekt belirteçleridir ve bu yüzden IVF'de over cevabını tahmin duyarlılıkları göreceli olarak düşüktür. İnhibin B ve Anti-Müllerian Hormon, overdeki küçük folliküller tarafından üretilir ve over rezervinin sensitif direkt belirteçleri olabilir.

## BAZAL İNHİBİN-B DEĞERİ

İnhibinler esas olarak overde granuloza hücreleri tarafından üretilir ve seçici olarak hipofiz tarafından salgılanan follikül stimule edici hormonu inhibe eder. İnhibinler gonadlar tarafından üretilen dimerik proteinlerdir, disülfid bağı ile  $\beta_A$  ya da  $\beta_B$  subunitine bağlanan  $\alpha$  subunitinden oluşur. Sonuçta oluşan  $\alpha\beta_A$  heterodimeri inhibin A'yı,  $\alpha\beta_B$  proteini inhibin B'yi oluşturur. İnhibin A, normal menstruel siklusun geç folliküler ve geç luteal fazlarında üretilen predominant form iken, inhibin B siklusun erken ve orta foliküler fazlarında predominant formdur. İnhibin B'nin esas olarak preantral ve küçük antral folliküllerin granuloza hücrelerinden salgılandığı ve konsantrasyonunun luteo-folliküler geçiş boyunca arttığı gösterilmiştir. İnhibin B'nin granuloza hücrelerinden salınımı gonadotropinler tarafından uyarılır.<sup>14</sup> İnhibin B seviyeleri midfolliküler faz boyunca en yüksektir ve geç folliküler faz boyunca azalır. Erken folliküler faz boyunca FSH stimülasyonunda artış olması küçük antral folliküllerin büyümesinde artışa yol açar ve inhibin B konsantrasyonları yükselir. İnhibin B seviyeleri siklusun 5.-6. günlerinde en yüksektir. İnhibin B seviyelerinde geçici bir yükselme mid-siklik luteinize edici hormon ve FSH artışı ile uyar. İnhibin B seviyeleri daha sonra mid luteal fazda biraz daha azalır. Geç luteal faz boyunca azalan inhibin A seviyeleri, luteo-folliküler geçiş sırasında yükselen serum FSH'nin esas düzenleyicisi olarak görülmektedir; bu sebeple bir menstruel siklus içindeki dinamik değişikliklerle ilişkilidir. Aksine, erken folliküler faz süresince yüksek inhibin B konsantrasyonları, serum FSH seviyesi düşüşünden sorumludur; FSH penceresi kapanır ve tek dominant follikül seçimi gerçekleşir. Doğal siklusta da FSH'nin ilk yükselişinden sonra birçok küçük antral folikül seçilir ve takiben inhibin B üretilir. Dominant follikülün seçilmesiyle grubun daha küçük follikülleri atreziye uğrar ve inhibin B seviyeleri düşer. İnhibin A ve E<sub>2</sub> seviyeleri dominant folikülün seçiminden sonra artar. İnhibin A ve inhibin B salınımının bu özgül paterni erken puberte sırasında kurulur ve reproduktif yaşam boyunca sabit kalır.

Seçilen follikül grubunun büyüklüğü primordiyal follikül havuzunun büyüklüğü ile ilişkili görüldüğü için, inhibin B, over yaşlanmasının uygun bir belirteci olabilir. Ayrıca, inhibin B serum seviyelerinin IVF hastalarında overyan hiperstimulasyona kötü cevabı tahmin ettirebileceği öne sürülmüştür. Ancak erken folliküler faz inhibin B serum seviyelerinin, overin uyarılmasına yanıtı değerlendirilmede sadece sınırlı bir yeri olduğu gösterilmiştir. FSH uyarısı ya da gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) verilmesi ile dinamik inhibin B testinin over cevabı ile daha uyumlu olduğu görülmüştür. Overyan hiperstimulasyon sırasında inhibin B konsantrasyonları ile alınan oosit sayısı arasında da iyi bir uyum bulunmaktadır. Bunun dışında, overyan simülasyona aşırı yanıt verebilecek kadınların da önceden belirlenebilmesi önemlidir. Mid-folliküler inhibin B serum konsantrasyonları follikül sayısı ve multifolliküler gelişim ile uyumlu olduğu için, inhibin B overyan hiperstimulasyon sırasında çoğul gebeliğin belirteci de olabilir. Böyle bir belirtecin stimülasyon programlarının başlamasından itibaren doğru ve kesin olması gerekir. Böylece erken folliküler faz serum inhibin B seviyelerine bakarak overyan hiperstimulasyon sendromu ve çoğul gebelik açısından risk taşıyan kadınlar tedavi öncesinde daha kolay belirlenebileceği için tedavi optimize edilebilir. Bu düşünce ile Hohmann ve ark.nın yaptığı çalışmada bazal inhibin B serum seviyeleri son pre-ovuluar follikül sayısı ile uyumlu bulunmamıştır. Ayrıca erken bazal ve uyarılmış inhibin B seviyeleri overin potansiyel folliküler gelişimini yansıtır görünmektedir, ancak esas olarak antral follikül sayısı ve bazal FSH serum konsantrasyonları ile belirlenen son oosit sayısı ile anlamlı derecede ilişkili bulunmamıştır. Bu yüzden inhibin B, tedaviye aşırı cevap verebilecek kadınların risk değerlendirmesinde kötü bir belirteçtir ve çoklu follikül gelişimi için risk taşıyan kadınların belirlenmesini kolaylaştırmamaktadır.<sup>15</sup>

Fried ve ark., kontrollü overyan stimülasyonunun klinik yönetiminde over rezervinin erken belirteci olarak inhibin B'nin faydalı olabileceğini belirtmiştir.<sup>16</sup>

Seifer ve ark., 3. gün serum inhibin-B düşük saptanan (<45 pg/mL) durumlarda ovulasyon in-

düksiyonuna yanıtın azaldığını, gebe kalma ve klinik gebelik oranlarının düştüğünü belirtmiştir. Ayrıca inhibin-B seviyelerindeki düşüşün FSH seviyelerindeki artıştan önce ortaya çıktığı gösterilmiştir.<sup>17</sup>

IVF hastalarında over rezervinin tahmininde inhibin B ölçümünün başarıyı artırdığını belirten çalışmaların yanında, inhibin B'nin over rezervinin mevcut belirteçlerinin (yaş ve FSH) tahmin değerini artırmadığını öne süren çalışmalar da mevcuttur. Muttukrishna ve ark.nın çalışması, kötü cevabı olanlarda IVF tedavisine over cevabı için siklusun 5. günü inhibin B'nin FSH'dan daha iyi bir belirteç olduğunu göstermiştir. Çalışmalar arasındaki ayrılığın örnek alınma zamanındaki farklılıktan kaynaklanabileceği belirtilmiştir.<sup>18</sup>

### ANTI-MÜLLERIAN HORMON (AMH)

Erken folliküler faz FSH, östradiol ve inhibin B gibi testlerin, over rezervinin azalmasının erken evrelerinde duyarlılıkları düşüktür ve ancak over rezervindeki azalma kritik olduğunda ve gebelik şansı önemli derecede azaldığında anormal olur. Artan yaşla birlikte AMH'deki azalma yaşla ilişkili diğer değişkenlerden daha erken ortaya çıkmaktadır, bu da serum AMH seviyelerinin overyan yaşlanma ve menopozal geçiş için en iyi belirteç olabileceğini gösterir. Over rezervinin iki yeni belirteci olan plazma Anti-Müllerian hormon ve overyan antral follikül sayısı over rezervinin en sensitif ve invaziv olmayan belirteçleri olarak görünmektedir.<sup>1,19</sup>

Anti-Müllerian Hormon, inhibinleri, aktivinleri, kemik morfojenik proteinleri ile büyüme ve farklılaşma proteinlerini de içeren TGFβ süper ailesinin bir üyesidir. Bu ailenin üyeleri mezankimal-epitelial etkileşimlerde, hücre büyümesinde, ekstrasellüler matriks üretiminde ve doku yeniden yapılanmasında önemli rol oynar. Testisten salınan AMH, erkek seksual farklılaşması boyunca Müllerian kanalların gerilemesinden sorumludur. Kadınlarda AMH, Müllerian kanalların hormona duyarlılığını kaybetmesinden çok sonra overlerden salınır. İnsan overinde AMH, 36. gebelik haftasından sonra salınmaktadır. Kadınlarda serum AMH seviyeleri erkeklerle karşılaştırıldığında daha dü-

şüktür. Puberte ve menstruel siklusların başlamasından sonra serum AMH seviyeleri giderek azalır ve menopoz civarında tamamen kaybolur. Primordiyal follikül havuzundan primer folliküller olgunlaşma sürecine başlar, sekonder (preantral) folliküllere ve sonra ovulasyon için aylık follikülün seçileceği antral follikül havuzuna gelişir. Kadınlarda AMH sadece overlerden salınır ve mRNA ile proteini küçük büyüyen non-atretik folliküllerin (preantral ve küçük antral) granuloza hücrelerinde bulunur. Follikül ovulasyon için seçildiğinde AMH salınımı durur. Primordiyal folliküllerin pregranuloza hücreleri AMH salgılamaz, ancak primordiyal folliküller büyüme havuzuna alındığında granuloza hücreleri AMH üretmeye başlar. En fazla AMH ekspresyonu büyük preantral ve küçük antral folliküllerin granuloza hücrelerinde bulunur. Follikül atretik olduğunda AMH ekspresyonu kaybolur. AMH ekspresyonu teka hücrelerinde, oositlerde ve overin interstisyel hücrelerinde bulunmaz.

AMH'nin overde follikül gelişimine etkileri çalışılmış; AMH'nin primordiyal follikül alımını inhibe ettiği, böylece overdeki follikül havuzunun erken tükenmesini engellediği ve büyük preantral ve küçük antral folliküllerin FSH duyarlılığını azalttığı, böylece büyümeye devam ederek preovuluar evreye ulaşabilecek büyük preantral ve küçük antral follikül sayısını kontrol edebildiği bulunmuştur.

Oosit kalitesi dışında, overlerde kalan primordiyal follikül sayısı da over rezervi için önemli bir parametredir. Bununla birlikte, büyüyen folliküllerin sayısı alındıkları primordiyal follikül deposunun büyüklüğü ile uyumlu görünse de, kadınlardaki primordiyal follikül deposunun büyüklüğünü direkt olarak ölçmek zordur. Bu sebeple, primordiyal follikül havuzundan büyüme havuzuna geçiş yapan tüm follikülleri yansıtan bir belirteç, over rezervinin nicel olarak iyi bir indirekt belirteci olabilir. AMH, büyüyen folliküller tarafından üretildiği için AMH'nin over rezervinin belirteci olabileceği düşünülmüştür.<sup>8,10,20,21</sup>

AMH, antral follikül sayısı ve toplanan oositler arasında ilişki olduğu gösterilmiş, bu yüzden serum AMH seviyelerinin antral follikül havuzunu

yansıtabileceği düşünülmüştür. Bu, ayrıca, kontrollü overyan stimülasyon sonrasında toplanması beklenen oosit sayısı ile ilişkili bir belirteç olabilir. Erken folliküler faz AMH seviyeleri intrauterin dönemde üretilmeye başlanan follikül havuzundan kaynaklanmaktadır ve bu üretim over rezervinin gonadotropin bağımlı belirteçlerinden bağımsızdır. Bu da AMH'yi halen kullanılan serum belirteçleri ve ultrason kullanımı ile elde edilmesi mümkün olmayan bir perspektif sağlamada önemli kılar.<sup>8,22</sup>

Fanchin ve ark.nın çalışmasında AMH'nin, folliküler durumun diğer belirteçleri ve izlenen gelişimi ile karşılaştırıldığında, erken antral follikül sayıları ile daha uyumlu olduğu gösterilmiştir. Bunun AMH'nin inhibin B, E<sub>2</sub> ve FSH ile karşılaştırıldığında olası farklı regülasyonu ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.<sup>22</sup>

La Marca ve ark., serum AMH seviyelerinin menstruel siklus boyunca önemli derecede değişmediğini göstermiştir, halbuki overden salgılanan diğer tüm steroidler ve peptid (inhibin B) siklus boyunca önemli değişkenlik gösterir. Bu, overyan AMH salınımının endojen gonadotropinlerden bağımsız olması ile açıklanabilir. Ayrıca AMH, seçilme evresine kadar olan (4-6 mm) antral folliküllerden üretilir ve siklusa girmeyen küçük follikül havuzunu yansıtır. Sonuç olarak, serum AMH seviyelerinin daha sabit ve tutarlı olması nedeniyle, AMH'nin over yaşlanması ve kontrollü overyan stimülasyona over cevabı için bir belirteç olarak kullanılabilirliği ve diğer over testleri ile karşılaştırıldığında, AMH'nin oosit/follikül havuzunu yansıtmada en iyi belirteç olduğu öne sürülmüştür.<sup>19</sup>

La Marca ve ark.nın diğer bir çalışmasında AMH serum seviyeleri overyan stimülasyona kötü cevap veren kadınlarda normal cevap gösterenlere göre daha düşüktü. AMH siklus iptalini tahmin etmede FSH ya da inhibin B'ye kıyasla daha iyi bir belirteç olarak bulunmuştur. Ayrıca yüksek serum AMH seviyelerinin yüksek implantasyon ve gebelik oranları ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur. AMH ile gonadotropinlere over cevabı arasında kuvvetli bir ilişki olduğu, AMH'nin yardımcı üreme tekniklerinde (ART) over cevabının en ayırt

edici hormonal belirteci olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>23</sup> Hazout ve ark., 3. gün serum AMH ve IVF başarısı arasında kuvvetli ilişki olduğunu göstermiş, daha yüksek AMH konsantrasyonlarının daha fazla sayıda matur oosit, fazla sayıda embriyo ve daha yüksek klinik gebelik oranları ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür. Çalışmaya göre, bazal AMH seviyelerinin >1.1 ng/mL olması IVF başarısına katkıda bulunmaktadır, aksine AMH değerinin ≤1.1 ng/mL olması başarısızlık ile ilişkili görülmüştür. Ayrıca AMH ölçümü, ART sonucu açısından yaş, serum FSH, inhibin B ya da E<sub>2</sub>'ye göre daha yüksek prognostik değere sahip bulunmuştur.<sup>10</sup>

Muttukrishna ve ark.nın çalışmada kötü cevap gösteren hastalarda AMH, FSH ya da inhibin B ile karşılaştırıldığında toplanan yumurta sayısı ile anlamlı ilişkiye sahip belirteç olarak bulunmuştur. Kötü cevabı olanlarda tek belirteç olarak AMH over cevabının en iyi göstergesidir. FSH, inhibin B ve AMH'nin birleştirilmesi ise tahmin değerini çok az artırmaktadır.<sup>18</sup>

Meduri ve ark., prematür overyan yetmezliği olan kadınlarda serum AMH ekspresyonunu çalışmış, daha önceki çalışmalarla tutarlı şekilde, bu hastalarda overyan follikül varlığının göstergesi olarak AMH kullanılabilirliğini belirtmiştir.<sup>24</sup>

Laven ve ark., üretken çağıdaki normoovuluar ve anovuluar kadınlarda AMH serum konsantrasyonlarını çalışmış, normogonadotropik anovuluar infertil kadınlarda erken antral follikül sayısının genellikle arttığı, bu hastalarda özellikle polikistik over sendromu (PCOS) olanlarda serum AMH konsantrasyonlarının önemli derecede yükseldiği belirtilmiştir. Bu da özellikle polikistik over sendromu olan hastalarda artmış olan küçük preantral ve erken antral follikül sayısı ile ilişkili olabilir. AMH konsantrasyonları bu hastalarda over disfonksiyonunun göstergesi olan LH konsantrasyonları, testosteron seviyeleri, ortalama over hacmi ve overyan follikül sayısı gibi diğer klinik, endokrin ve ultrason parametreleri ile uyumlu olduğu için AMH'nin hastalığın derecesinde yeni bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca PCOS'lu hastalarda artmış AMH seviyelerinin artmış over rezervini gösterebileceği belirtilmiştir.<sup>25</sup>

Piltonen ve ark.nın çalışmasında da PCOS'lu hastalarda AMH'nin reproduktif yaşam boyunca 2-3 kat yüksek kaldığı, ancak metformin tedavisi boyunca over hacmi ve follikül sayısı ile birlikte azaldığı belirtilmiştir. AMH seviyeleri antral follikül sayısı ve serum androjen seviyeleri ile tutarlı olduğu için AMH'nin over yaşlanmasını değerlendirmede, PCOS tanısında ve tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılabilirliği öne sürülmüştür.<sup>26</sup>

Bu hormonların dışında, IGF-I (insülin benzeri büyüme faktörü-I) ve IGF-II de gonadotropinlerle birlikte folliküler fonksiyonun lokal düzenleyicileri olmaları ve folliküler gelişme ile intraoveryan seks steroidi üretiminin düzenleyicisi olabilmeleri sebebiyle çalışılmıştır. IGF'ler yüksek afinite ile IGFBP (insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein) ailesine bağlıdır. Stadtmayer ve ark., folliküler sıvıda ortalama IGF-I ve IGFBP1 konsantrasyonlarının, azalmış over rezervi grubunda normal over rezervi grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha düşük olduğunu, östradiol ya da IGF-II seviyelerinde ise değişiklik olmadığını gösterdi. IGF-I serum seviyelerinin yaşla birlikte azaldığı bilinmektedir. Serum seviyeleri folliküler sıvı seviyeleri ile korelasyon gösterir. Ayrıca folliküler sıvı IGFBP1 seviyeleri granuloza hücrelerinden azalmış lokal üretimi yansıtır. Dolaşan IGF-I'deki azalma IGFBP1'den daha hızlı olduğu için IGF-I/IGFBP1 oranında yaşla ve azalmış over rezervi ile azalma görülür.<sup>27</sup> Fried ve ark.nın çalışmasında da OPU öncesi serumda ve OPU'da foliküler sıvıda bakılan IGF-I/IGFBP1 oranının oosit sayısı ile ve gebelik oranları ile korelasyon gösterdiği belirtilmiş ve bu nedenle bu oranın oosit kalitesinin göstergesi olabileceği öne sürülmüştür.<sup>16</sup>

## OVER HACMİNİN VE ANTRAL FOLLİKÜL SAYISININ (AFC) DEĞERLENDİRİLMESİ

Gerçek zamanlı iki boyutlu (2D) pelvik ultrasonografi, over hacmi ve morfolojisinin belirlenmesinde göreceli olarak doğru ve güvenilir bir yöntemdir. Transvajinal sonografi kullanıldığında gözlemciler arası ve gözlemcinin ölçümleri arasındaki farkın çok düşük olduğu gösterilmiştir.

Ortalama over hacmi 10 yaşında 0.7 mL'den 17

yaşında 5.8 mL'ye artmaktadır. Üretken çağ boyunca premenopozal döneme kadar over hacminde önemli bir değişiklik olmadığı belirtilmektedir. 40 yaşından sonra over volümünde parite ile ilişkili olmayan belirgin bir düşüş gözlenir. Postmenopozal dönemde de over boyutunda azalma devam eder. Bunun yalnızca yaştan çok menstruasyonun bitme zamanı ile ilgili olduğu düşünülmektedir, çünkü östrojen tedavisi verildiğinde over hacminde yaşla azalma olmaz.

Birçok çalışma transvajinal ultrason ile belirlenen over hacminin, over rezervi ve klinik gebelik oranının bir belirteci olduğunu göstermektedir. Over hacmindeki azalmanın follikül tükenmesinin erken bir belirtisi olduğu ve ölçümünün klinik olarak yararlı olabileceği vurgulanmıştır.<sup>28</sup> Over hacmi <3 mL olan kadınlarda siklus iptali riskinin arttığı belirtilmiştir.<sup>29</sup>

2-5 mm folliküller siklusun folliküler fazının çok erken dönemlerinde görülür. Bu folliküller erken antral fazdadır ve az miktarda antral sıvı içerdikleri için transvajinal ultrasonda kolayca belirlenir. Siklusun başındaki küçük follikül sayısı esas fonksiyonel over rezervini gösterebilir. Küçük antral follikül sayısı yaş ile ilişkilidir ve doğal fertilitesi kanıtlanmış kadınlarda, kalan primordiyal havuzun büyüklüğünü yansıtabilir.

Antral follikül sayısının kötü over yanıtı için bir belirteç olabileceği öne sürülmüş ve antral follikül sayısının bazal FSH ile karşılaştırıldığında kötü over yanıtı tahmininde yeterli bir test olduğu belirtilmiştir. AFC'nin sikluslar arası yüksek stabilitesi ve uygun maliyeti, rutin pratik için bu testi çekici yapmaktadır. Testin bir avantajı da hem düşük hem yüksek yanıt verebilecek hastaları tahmin edebilmesidir. AFC > 14 olması, OHSS'ye gidecek bir yüksek yanıt önlemek için gonadotropin doz ayarı kararını etkileyebilir.

Transvajinal ultrason ile belirlenen total over hacmi sonuç parametreleri ile uyumlu olmakla birlikte, hem zayıf hem de yüksek yanıt için antral follikül sayısından daha iyi olmadığı belirtilmiştir. AFC'nin karmaşık, pahalı ve zaman alıcı endokrin testlerden daha iyi ya da en azından benzer olması nedeniyle over yanıtı için iyi bir test olduğu, ve genel pratik için de en uygulanabilir test olduğu vur-

gulanmıştır.<sup>28</sup>

Antral follikül sayısının da başarı veya başarısızlığı tahmin etmede %100 doğruluk sağlamasa da, kullanılmakta olan over rezerv belirteçleri ile uyumlu olduğu gösterilmiştir. Fıçıoğlu ve ark., beşten az oosit toplanan hastalarda 3. gün AMH seviyelerinin daha düşük olduğunu, daha az antral follikülleri bulunduğunu ve hCG günü daha düşük E<sub>2</sub> seviyeleri olduğunu göstermiştir. Buna göre bazal antral follikül sayısı ve bazal AMH seviyeleri hastaları yönlendirmekte faydalıdır. Bununla birlikte antral follikül sayısının doğruluğu klinisyenin deneyimine ve kullanılan ultrasonun teknik özelliklerine bağlıdır, aksine AMH seviyeleri objektif ölçümlerle elde edilir. AMH, yüksek sensitivite ve spesivite ile over rezervinin en iyi belirteci olarak bulunmuştur. Bununla birlikte AMH'nin oosit sayısını tahmin etkinlik gücü iyi olmasına rağmen, diğer faktörlerle de ilişkili olması nedeniyle gebelik tahminindeki yeri sınırlıdır.<sup>8</sup>

Van Rooij ve ark., AMH ve toplanan oosit sayısı ile ifade edilen over cevabının uyumlu olduğunu gözlemlemiştir. Yüksek doz gonadotropinlere over cevabı seçilebilir antral folliküllerin ölçüsü olarak kabul edilebilir. Bu antral follikül sayısı primordiyal follikül havuzunun büyüklüğü ile ilişkili olduğundan over cevabı over rezervinin yansıması olarak düşünülebilir. Eksojen gonadotropin uyarısına düşük cevabın erken menopoza ilişkili olduğu gösterilmiştir ki bu over cevabının overyan yaşlanma sürecini yansıttığını destekler. Başlangıç AMH seviyeleri ve IVF'de over cevabı arasındaki uyum AMH'nin over rezervinin belirteci olabileceğini gösterir. Çalışmalarında serum AMH seviyelerinin AFC, toplanan follikül sayısı, yaş, inhibin B ve FSH ile kuvvetli derecede tutarlı olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca AFC ve serum AMH seviyeleri tahmin değeri en iyi değişkenler olarak gösterilmiş ve eşit derecede önemli bulunmuştur.<sup>30</sup>

Bancsi ve ark.nın çalışmasında da siklusun 3. gününde antral follikül sayısının, kötü overyan yanıt için kullanılmakta olan diğer endokrin belirteçlerden ve kronolojik yaştan daha iyi prognostik değeri olduğu gösterilmiştir. Çalışmada sadece bazal inhibin B'nin klinik gebelik ile istatistiksel ola-

rak anlamlı bir ilişkisi olduğu belirtilmiş, ancak devam eden gebelik ile ilişki gösterilememiştir. Bazal FSH ve AFC de kötü overyan yanıt ile anlamlı derecede ilişkili olmasına rağmen gebelik oranları ile ilişkili bulunmamıştır.<sup>6</sup>

McIlveen ve ark.nın yaptığı çalışmada, yüksek riskli IVF hastalarında (yüksek FSH, önceki kötü yanıt ve/veya  $\geq 40$  yaş) siklus iptalinin tahmininde over rezervinin endokrin ve USG ölçümleri (bazal FSH, İnhibin B, AMH, AFC ve over hacmi) değerlendirilmiş, ortalama over hacmi siklus iptalinin tahmininde en iyi belirteç olarak bulunmuş ve over hacminin sikluslar arasında anlamlı farklılığı olmadığı belirtilmiştir. AMH konsantrasyonu kötü yanıtın en iyi belirteci olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya göre AMH ayrıca siklus iptalinin de belirteci idi. Çalışılan parametreler devam eden gebeliğin tahmininde ise başarılı değildi.<sup>29</sup>

Muttukrishna ve ark.ın yardımcı üreme teknolojisinde over yanıtının belirteçlerini değerlendiren bir çalışmasında, delta inhibin B'nin (FSH stimülasyonu sonrası, 4. gün inhibin B - 3. gün inhibin B) toplanan yumurta sayısı ile en çok ilişkili olduğu, bazal AMH'nin kötü yanıtın tek başına en iyi belirteci olduğu, antral follikül sayısının ise toplanan yumurta sayısı ile anlamlı ilişkisi olduğu ve klinik gebeliğin tahmininde başarılı bulunduğu vurgulanmıştır.<sup>14</sup>

Grujters ve ark.nın çalışmasına göre, AMH serum seviyeleri over rezervinin tek belirteci olmasa da, menstruel siklus boyunca AMH serum seviyelerindeki göreceli olarak az oynama nedeni ile, over rezervi belirteci olarak AMH kullanımının avantajlı olduğu, ultrasondaki antral follikül sayısı gibi diğer belirteçlerle birlikte kullanılacağı belirtilmiştir.<sup>20</sup>

Eldar-Geva ve ark.nın çalışmasında, genç kadınlarda (<38 yaş), AFC ya da bazal AMH ve uyarılmış inhibin B kombinasyonu, IVF için over cevabının tahmininde etkili bulunmuştur. Gebelik tahmininde ise sadece folliküller ya da luteal faz AMH anlamlı bulunmuştur.<sup>4</sup>

Çocukluk çağı kanseri sonrası uzun süreli sağ kalımlarda da, overlerin kemoterapi veya radyoterapinin yan etkilerine çok duyarlı olması nedeni-



le üretkenlik potansiyeli etkilenmektedir. Bu nedenle bu hasta grubunda da over rezervinin değerlendirilmesi önemlidir. Bath ve ark.nın çalışmasına göre, bu hastaların düzenli menstruel siklusları olmasına rağmen FSH seviyeleri yüksek, AMH seviyeleri daha düşük, over hacmi daha küçük, ancak antral follikül sayısı benzer bulunmuştur. Çalışmada bu hastaların over rezervinin azaldığı, bunun da serum AMH ya da transvajinal USG ile gösterilebileceği belirtilmiştir.<sup>31</sup>

## OVER REZERVİNİ GÖSTEMEDE DİNAMİK TESTLER

Endokrin cevabın dinamik değerlendirmesinin bazal hormon ölçümlerine göre over rezervinin belirlenmesinde daha başarılı olabileceği düşünülmüştür. Dinamik testlerin prensibi dolaşımdaki gonadotropinleri artırarak overin hormon (östradiol) salgılamasının uyarılmasıdır. Bu testler, hipofize overyan hormon feedbackin indirekt ölçümü olan FSH ölçümü ile karşılaştırıldığında, over fonksiyonunun direkt olarak göstergesini verir.

## GONADOTROPİN SALGILATICI HORMON AGONİST (GnRH-a) UYARI TESTİ (GAST)

GAST, suprafizyolojik dozda GnRH agonist uygulaması sonrası pituitar FSH ve LH salınımında masif artışa sebep olarak siklusun 2. gününden 3. gününe serum östradiol konsantrasyonundaki değişimi değerlendirir. Cevap olarak overler östradiol salınımını artırır. Test gonadotropinlerin pituitar üretimine ve overin gonadotropin uyarısına yanıtına bağlıdır ve FSH duyarlılığını gösterdiği düşünülmektedir. Bu dinamik testin IVF sonucu için iyi bir tahmin gücü olduğu belirtilmiştir.<sup>3</sup> GnRHa'ya yanıt olarak östradiol konsantrasyonunda iki kat ya da daha fazla artışın IVF başarısını gösterebileceği belirtilmiştir.<sup>32</sup> GAST testi ayrıca dinamik İnhibin B yanıtını da ölçebilir. GnRHa verilmesi sonrası İnhibin B'deki artışın ölçümü, seçilmemiş bir hasta grubunda IVF yanıtını tahmin etmede yaş ve bazal FSH'dan daha iyi bulunmuştur.<sup>33</sup> GAST'ı takiben 3. gün inhibin konsantrasyonları da siklus iptali ve kötü yanıtın belirteci idi, ancak dinamik testler pahalı ve zaman alıcı olduğu için over rezervinin de-

ğerlendirmesinde rutin olarak kullanılması önerilmemektedir.<sup>29</sup>

Hendriks ve ark.nın çalışmasında GAST'ın IVF'de kötü cevabı tahmin etmede iyi olduğu belirtilmiş, bununla birlikte tahmin doğruluğu ve klinik değer açısından 3. gün AFC ve inhibin B ile karşılaştırıldığında, tek sefer yapılan veya tekrarlanan GAST'ın daha iyi olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca devam eden gebeliği tahmin gücü zayıftır. Bu yüzden GAST'ın IVF tahmininde kullanımı önerilmemektedir.<sup>3</sup>

Diğer çalışmalarda olduğu gibi, GAST uygulaması, AFC, inhibin B ve FSH'ın devam eden gebeliği tahmin etmede değerleri sınırlı bulunmuştur. Over rezerv testleri over rezervini genellikle nicel olarak gösterir, gebelik ise daha çok oosit kalitesi ile ilgilidir ve çok iyi bilinmeyen diğer faktörlere bağlıdır. Bununla birlikte, kötü cevabın tahmin edilebilmesi hastayı yönlendirmek açısından yararlı olabilir, çünkü kötü cevap gösterenlerin, özellikle bu kötü cevap yüksek doz FSH verilmesine rağmen tekrarlayan şekilde izlendiyse, gebelik oranları da daha az olacaktır. Bu yüzden kötü cevap tahmini stimülasyon dozunun ayarlanmasında yardımcıdır, eğer yanıt kötü ise bunun dozdan değil, over rezervindeki azalmadan kaynaklandığı anlaşılmış olur, bu durumda IVF tedavisinin devam etmemesi önerilebilir.<sup>3</sup>

## EKSOJEN FSH OVER REZERV TESTİ (EFORT)

Eksojen FSH over rezerv testi, over rezervinin diğer bir dinamik ölçüm yöntemidir. Bu testte, siklusun 3-5. günlerinde 300 IU FSH verilmesinden sonra östradiol ve İnhibin B seviyelerindeki değişim değerlendirilir.<sup>4</sup> İnhibin B testinin EFORT ile birleştirilmesi kötü cevap tahmininde bazal testlere göre daha başarılı bulunmuştur.<sup>29</sup>

## KLOMİFEN SİTRAT UYARI TESTİ (CCCT)

Over rezervini değerlendirmede en iyi belgelenen uyarı testi olan klomifen sitrat uyarı testi ilk kez 1987'de Navot ve ark. tarafından >35 yaş kadınlarda over rezervini değerlendirmek üzere tanımlandı. Bu test siklusun 3. gününde bazal FSH değerini

ve siklusun 5. gününden 9. gününe kadar 100 mg/gün klomifen sitrat (CC) uygulanmasına FSH cevabını gösterir. 10. günde tekrar FSH düzeyine bakılır. Abartılı bir FSH cevabı ve/veya artmış bazal FSH değeri azalmış over rezervinin göstergesi olarak yorumlanır. Test sonucunda elde edilen hormonal değerlerin yorumlanmasında farklı yaklaşımlar mevcuttur. Loumaye ve ark., sınır olarak 3 ve 10. gün FSH değerlerinin toplamını 26 IU/l ve üzerinde alırken, Tanbo ve ark. sadece 10. gün FSH değerinin  $\geq 12$  IU/l olmasını tanı için yeterli bulmuştur.<sup>34-36</sup>

Test ayrıca tek başına bazal FSH taraması ile bulunamayan, kontrollü overyan stimulusya kötü cevap gösterecek hastaları ortaya çıkarmakta da başarılı bulunmuştur. Ayrıca, anormal bir test sonucu azalmış gebelik şansı ile ilişkilidir.

CC östrojen reseptörlerini işgal eder ve antagonist ya da agonist görevi yapabilir. Hipotalamik seviyede CC hemen tamamen antiöstrojenik etkiye sahiptir, pulsatil GnRH salınımını değiştirerek hipofizden gonadotropin (FSH ve LH) salınımında artışa neden olur. Ayrıca CC, hipofiz üzerinde direkt uyarıcı etki, over üzerinde direkt inhibitör etki gösterebilir. Hipotalamik ya da hipofizer seviyede negatif feedback etki ile normal follikül rezervi olan overlerin CC ile uyarıldıktan sonra FSH'ı normal seviyelere baskılayabilmesi beklenir. Aksine, FSH seviyeleri yüksek kalırsa bu, overden yetersiz feedback'e bağlı, azalmış over rezervinin indirekt göstergesi olarak düşünülür.

Çeşitli gruplar IVF hastalarında CCCT'nin tahmin değerini araştırmışlar ve CC ile uyarılmış FSH cevabının IVF'de over cevabını ve gebelik olasılığını güvenilir olarak tahmin ettirdiğini belirtmişlerdir. Yapılan bazı çalışmalarda CCCT'nin sikluslar arası değişkenlik gösterdiği bulunmuştur. Kwee ve ark. da bu değişkenliğe dikkati çekmiş ve yüksek siklus değişkenliğinin azalmış over rezervini gösterdiğini öne sürmüştür.<sup>37</sup> Hendriks ve ark. bu sikluslar arası değişkenliği de göz önünde tutarak tahmin doğruluğunda tekrarlayan CCCT'nin etkisini ve bu testin klinik değerini çalışmıştır. Sonuçta, CCCT'nin (bir kez veya tekrarlayarak) IVF'de kötü cevabı tahmin etmede başarılı olduğunu

bulmuşlardır. Bununla birlikte CCCT'nin tahmin doğruluğu ve klinik değeri bazal FSH – AFC kombinasyonundan daha iyi görünmemektedir. Bu yüzden, IVF'de belirteç olarak CCCT'nin kullanımı önerilmemiştir.<sup>34</sup>

Vladimirov ve ark.nın çalışmasında da CCCT kötü over yanıtının tek başına en iyi belirteci olarak bulunmuş, bunu antral follikül sayısı ve bazal inhibin B değerleri takip etmiştir. Buna rağmen, CCCT'nin tahmin ettirici değeri AFC testine çok yakın saptanmış ve CCCT'nin kötü over yanıtı tahmininde antral follikül sayısının basit ultrason ölçümüne anlamlı katkısı olmadığı belirtilmiştir.<sup>38</sup>

Erdem ve ark.nın IVF sikluslarında kötü over yanıtının tahmini için yaptıkları over rezerv testi karşılaştırmasında klomifen sitrat testi ve over hacminin diğer hormonal ve sonografik testlerden daha iyi olduğu bulunmuş, CCCT ve transvajinal overyan ölçümlerin IVF sikluslarında overyan stimulusyona kötü cevabın tahmininde pratik olarak kullanılabileceği belirtilmiştir.<sup>39</sup>

Kwee ve ark.nın çalışmasında follikül büyümesinin en direkt uyarı testi olan EFORT ile en direkt test olan CCCT karşılaştırılmış, stimulusyon sonrası elde edilen toplam follikül sayısı açısından en belirleyici değerler EFORT'ta inhibin B artışı ve E<sub>2</sub> artışı ile elde edilmiştir. Bazal ve uyarılmış FSH ile ölçülen CCCT'nin ise, IVF için en fazla uyarı ile elde edilebilecek follikül sayısının tahmininde bazal değerler ve yaş üzerine ilave değeri saptanmamıştır.<sup>40</sup>

Kwee ve ark.nın diğer bir çalışmasında, CCCT ve EFORT kötü ve yüksek overyan yanıtı açısından karşılaştırılmış, CCCT'nin IVF populusyonunda kötü yanıtı tahmin etmede daha iyi olduğu, EFORT'ta inhibin B artışının ise yüksek yanıtı belirlemede daha üstün olduğu gösterilmiştir. Testlerden ikisi de kötü ve yüksek yanıtı belirlemede tek başına yeterli bulunmamıştır. Ancak EFORT'un yüksek yanıtı hastaları belirlemede yanlış pozitiflik oranının fazla olması nedeniyle, overyan yanıtın belirlenmesinde tek başına en yararlı test olarak CCCT'nin tercih edildiği belirtilmiştir.<sup>41</sup>

Broekmans ve ark.nın yapmış olduğu derleme sonucunda ise, over rezervini belirlemek için

denenen ve doğruluğu maksimum uyarıya karşı kötü overyan yanıt ve IVF'de gebelik elde edilmesi parametreleriyle değerlendirilen testlerin çoğunun ucuz ve zahmetsiz olmasına rağmen, sonuç tahmininde hiçbirinin kullanımı önerilmemiştir. Anormal test sonuçlarının diğer bir testle doğrulanması gerektiği belirtilmiş ve bunun da over yanıtının diğer bir test olması nedeniyle IVF denemesi olabileceği vurgulanmıştır. Alternatif olarak bağımsız diğer testlerle kombinasyon ya da ilk testin tekrarlanmasının da tek bir testin tanısallık başarısını artırabileceği belirtilmiştir. Kötü over yanıtı over rezervi hakkında bilgi vereceği için, özellikle uyarı maksimum ise, IVF'in ilk siklusuna önceden herhangi bir test yapılmadan başlan-

ması önerilmektedir.<sup>5</sup>

Bu testlerin dışında, over biyopsisi de gelecekte over rezervini değerlendirme yöntemleri arasında yer almaya aday olarak görülmektedir. Ancak klinik pratikte uygulanabilirliği tartışılabilir. Bu yöntemle ilgili yeni araştırma sonuçlarının değerlendirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.<sup>2</sup>

Sonuç olarak, over rezerv testleri infertil kadınların değerlendirmesinde önemli ve yararlı bir araç olarak görünse de, her zaman dikkatle yorumlanmalı ve uygulanmalıdır. Test sonuçlarının yanlış yorumlanması tedavi edilme veya edilmeme konusunda yanlış tavsiyelerle sonuçlanabilir. Anormal test sonucu gebelik olasılığını yok saydır-

## KAYNAKLAR

1. Tremellen KP, Kolo M, Gilmore A, Lekamge DN. Anti-müllerian hormone as a marker of ovarian reserve. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005;45:20-4.
2. Cevrioğlu S. Ovarian Rezerv Testleri. In: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A, eds. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. 2. baskı. Ankara-İstanbul: Güneş Kitabevi Ltd. Şti; 2006. p.1427-32.
3. Hendriks DJ, Broekmans FJ, Bancsi LF, Loman CW, de Jong FH, te Velde ER. Single and repeated GnRH agonist stimulation tests compared with basal markers of ovarian reserve in the prediction of outcome in IVF. *J Assist Reprod Genet* 2005;22:65-73.
4. Eldar-Geva T, Ben-Chetrit A, Spitz IM, Rabinowitz R, Markowitz E, Mimoni T, et al. Dynamic assays of inhibin B, anti-Müllerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome. *Hum Reprod* 2005;20:3178-83.
5. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006;12:685-718.
6. Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD, te Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2002;77:328-36.
7. Female Infertility. In: Speroff L, Fritz MA, eds. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 1013-67.
8. Fiçioğlu C, Kutlu T, Bağlam E, Bakacak Z. Early follicular antimüllerian hormone as an indicator of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2006;85:592-6.
9. Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1989;51:651-4.
10. Hazout A, Bouchard P, Seifer DB, Aussage P, Junca AM, Cohen-Bacrie P. Serum antimüllerian hormone/müllerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle-stimulating hormone, inhibin B, or estradiol. *Fertil Steril* 2004;82:1323-9.
11. Mukherjee T, Copperman AB, Lapinski R, Sandler B, Bustillo M, Grunfeld L. An elevated day three follicle-stimulating hormone:luteinizing hormone ratio (FSH:LH) in the presence of a normal day 3 FSH predicts a poor response to controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 1996;65:588-93.
12. Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1995;64:1136-40.
13. Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1995;64:991-4.
14. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri DM, Serhal P. Antral follicle count, anti-müllerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *BJOG* 2005;112:1384-90.
15. Hohmann FP, Laven JS, de Jong FH, Fauser BC. Relationship between inhibin A and B, estradiol and follicle growth dynamics during ovarian stimulation in normo-ovulatory women. *Eur J Endocrinol* 2005;152:395-401.
16. Fried G, Remaues K, Harlin J, Krog E, Csemiczky G, Aanesen A, et al. Inhibin B predicts oocyte number and the ratio IGF-1/IGFBP-1 may indicate oocyte quality during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet* 2003;20:167-76.
17. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gardiner AC, Blazar AS, Berk CA. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 1997;67:110-4.
18. Muttukrishna S, Suharjono H, McGarrigle H, Sathanandan M. Inhibin B and anti-Müllerian hormone: markers of ovarian response in IVF/ICSI patients? *BJOG* 2004;111:1248-53.
19. La Marca A, Stabile G, Arsenio AC, Volpe A. Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod* 2006;21:3103-7.
20. Gruijters MJ, Visser JA, Durlinger AL, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone and its role in ovarian function. *Mol Cell Endocrinol* 2003;211:85-90.
21. La Marca A, Volpe A. Anti-Müllerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:603-10.

22. Fardip R, Schoenau LM, Richi C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod* 2003;18:323-7.
23. La Marca A, Giulini S, Tirelli A, Bertucci E, Marsella T, Xella S, et al. Anti-Müllerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 2007;22:766-71.
24. Méduri G, Massin N, Guibourdenche J, Bachelot A, Fiori O, Kuttann F, et al. Serum anti-Müllerian hormone expression in women with premature ovarian failure. *Hum Reprod* 2007;22:117-23.
25. Laven JS, Mulders AG, Visser JA, Themmen AP, De Jong FH, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:318-23.
26. Piltonen T, Morin-Papunen L, Koivunen R, Perheentupa A, Ruokonen A, Tapanainen JS. Serum anti-Müllerian hormone levels remain high until late reproductive age and decrease during metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005;20:1820-6.
27. Stadtmayer L, Vidali A, Lindheim SR, Sauer MV. Follicular fluid insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding protein-1 and -3 vary as a function of ovarian reserve and ovarian stimulation. *J Assist Reprod Genet* 1998;15:587-93.
28. Kwee J, Elting ME, Schats R, McDonnell J, Lambalk CB. Ovarian volume and antral follicle count for the prediction of low and hyper response to controlled ovarian hyperstimulation by means of a clomiphene citrate challenge test. *Fertil Steril* 1990;53:295-301.
29. McIlveen M, Skull JD, Ledger WL. Evaluation of the utility of multiple endocrine and ultrasound measures of ovarian reserve in the prediction of cycle cancellation in a high-risk IVF population. *Hum Reprod* 2007;22:778-85.
30. van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, de Jong FH, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2002;17:3065-71.
31. Bath LE, Wallace WH, Shaw MP, Fitzpatrick C, Anderson RA. Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Müllerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound. *Hum Reprod* 2003;18:2368-74.
32. Ranieri DM, Quinn F, Makhlof A, Khadum I, Ghutmi W, McGarrigle H, et al. Simultaneous evaluation of basal follicle-stimulating hormone and 17 beta-estradiol response to gonadotropin-releasing hormone analogue stimulation: an improved predictor of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1998;70:227-33.
33. Ravhon A, Lavery S, Michael S, Donaldson M, Margara R, Trew G, et al. Dynamic assays of inhibin B and oestradiol following busserelin acetate administration as predictors of ovarian response in IVF. *Hum Reprod* 2000;15:2297-301.
34. Hendriks DJ, Broekmans FJ, Bancsi LF, de Jong FH, Looman CW, Te Velde ER. Repeated clomiphene citrate challenge testing in the prediction of outcome in IVF: a comparison with basal markers for ovarian reserve. *Hum Reprod* 2005;20:163-9.
35. Loumaye E, Billion JM, Mine JM, Psalti I, Pensis M, Thomas K. Prediction of individual response to controlled ovarian hyperstimulation by means of a clomiphene citrate challenge test. *Fertil Steril* 1990;53:295-301.
36. Tanbo T, Dale PO, Lunde O, Norman N, Abyholm T. Prediction of response to controlled ovarian hyperstimulation: a comparison of basal and clomiphene citrate-stimulated follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril* 1992;57:819-24.
37. Kwee J, Schats R, McDonnell J, Lambalk CB, Schoemaker J. Intercycle variability of ovarian reserve tests: results of a prospective randomized study. *Hum Reprod* 2004;19:590-5.
38. Vladimirov IK, Tacheva DM, Kalinov KB, Ivanova AV, Blagoeva VD. Prognostic value of some ovarian reserve tests in poor responders. *Arch Gynecol Obstet* 2005;272:74-9.
39. Erdem M, Erdem A, Gursoy R, Biberoglu K. Comparison of basal and clomiphene citrate induced FSH and inhibin B, ovarian volume and antral follicle counts as ovarian reserve tests and predictors of poor ovarian response in IVF. *J Assist Reprod Genet* 2004;21:37-45.
40. Kwee J, Elting MW, Schats R, Bezemer PD, Lambalk CB, Schoemaker J. Comparison of endocrine tests with respect to their predictive value on the outcome of ovarian hyperstimulation in IVF treatment: results of a prospective randomized study. *Hum Reprod* 2003;18:1422-7.
41. Kwee J, Schats R, McDonnell J, Schoemaker J, Lambalk CB. The clomiphene citrate challenge test versus the exogenous follicle-stimulating hormone ovarian reserve test as a single test for identification of low responders and hyperresponders to in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2006;85:1714-22.

yardımcı olabilecek bilgiyi elde etmek için kulla-

nılmalıdır.