

İnfertil Olgularda Over Rezervinin Değerlendirilmesinde Değişik Parametrelerin Karşılaştırılması

EVALUATION OF DIFFERENT PARAMETERS USED TO ASSESS OVARIAN RESERVE IN INFERTILE POPULATION

Müberra KOÇAK*, Berna Ö. DİLBAZ*, Eray ÇALIŞKAN**, Ali HABERAL***

* Uz.Dr., SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Hastanesi

** Asist.Dr., SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Hastanesi

***Doç.Dr., SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Hastanesi, ANKARA

Özet

Amaç: Ovidatuvar disfonksiyona olan infertil olgularda klomifen sitrat challenge testinin över rezervini değerlendirmedeki tanınal etkinliğinin diğer parametrelerle karşılaştırılması.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi

Materyal ve Metod: Sunulan prospektif, randomize çalışmaya, rutin infertilite tetkikleri sonrası ovülasyon induksiyonu planlanan 52 infertil olgu alındı. Olguların tümüne periyotlarının 5. ve 9.günleri arasında 5 gün süreyle 100 mg/gün Klomifen Sitrat verilerek, üçüncü ve 10.gün FSH, LH, E2, P değerleri karşılaştırıldı. İzleyen menstruel periyotta ise konvansiyonel human menopozal gonadotropin (HMG) induksiyonu yapılarak folliküler gelişim ve kullanılan HMG ampul sayısı kaydedildi. 3. Gün FSH değeri (FSH1)>10 mIU/ml, 10.gün FSH değeri (FSH2)>10 mIU/ml. 3. Ve 10.gün FSH değerleri toplamı (FSH1+FSH2) >26mIU/td, 10.gün P değeri >1.1 ng/ml ise anormal kabul edildi. Klomifen sitrat challenge testi sonuçlarının hastaların yaşfody mass indeks (BMI), sigara içimi ve ovülasyon induksiyonunda kullanılan HMG ampul sayısına göre, istatistiksel anlamlılığı değerlendirildi.

Bulgular: Yaş, BMI ve sigara içme alışkanlığının klomifen sitrat challenge test sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadığı saptandı (p>0.05). FSH1 değerinin ise 30 yaş ve üzeri grupta anormal olma olasılığının anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (p=0.02). Test sonuçları HMG induksiyonuna yanıt verme ile karşılaştırıldığında FSH1, FSH2 ve FSH1 +FSH2

Geliş Tarihi: 03.10.1998

Yazışma Adresi: Dr. Eray ÇALIŞKAN

SSK Ankara Doğumevi ve
Kadın Hastalıkları Hastanesi
Etlik, ANKARA

H Çalışmamız 20-24 Mayıs 1998 tarihinde Antalya-Side'de yapılan 'Ovülasyon induksiyonu veMenapoz '98'kongresine oral sunu olarak kabul edilmiştir.

T Klin J Gynecol Obst 1999, 9

Summary

Objective: Comparison of the value of clomiphene citrate challenge test with other parameters to assess ovarian reserve in infertile population.

Institution: SSK Ankara Maternity and Women's Health Teaching Hospital

Materials and Method: Fifty two infertile patients that admitted to infertility clinic between 1.1.1997- 31.12.1997 were included in the study. Serum FSH, LH, E2, P concentrations were measured on cycle day 3 (basal) and again on cycle day 10 after administration of 100 mg of clomiphene citrate on cycle days 5 through 9. On the following cycle ovulation induction with conventional human menopausal gonadotropin injections were instituted. Test results were assessed abnormal if cycle day 3 FSH (FSH1)>10 mIU/ml, cycle day 10 FSH (FSH2)>10 mIU/ml, sum of cycle day 3 and 10 FSH values (FSH1 +FSH2)>26 mIU/ml, cycle day 10 progesterone value >1.1 mill/ml. Affects of age, body mass index (BMI) and smoking on hormone profile were evaluated.

Results: In the studied infertile population no significant difference concerning clomiphene citrate challenge test results and cycle day 10 progesterone level were observed between patients <29 years of age and patients >30 years of age (p>0.05). Abnormal FSH1 values were significantly higher in patients >30 years of age (p=0.02). BMI and smoking were found to create no significant effect on clomiphene citrate challenge test results. Failure of ovulation induction rates were significantly higher if FSH1 values, FSH2 values and FSH1+FSH2 values were found to be abnormal (p=0.002, p=0.01, p=0.02). Induction failure was most common in the group with abnormal FSH1 values (%54). Response rate to ovulation induction was %87 if FSH1<10mIU/ml, %50 if FSH1 was 10-15mIU/ml. No follicular response could be obtained in patients whose FSH1 values were >15 mIU/ml. In cases with normal FSH1 values number of human menopausal gonadotropin injections were indifferent in cases >30 years of age when compared with younger group (p=0.61). Positive predictive value of FSH1 value on the response to ovulation induction with human menopausal gonadotropin was %54 and negative predictive value was

değerleri anormal olanlarda ovülasyon indüksiyonuna yantısızlık, test sonuçları normal bulunanlardan anlamlı olarak yüksekti ($p=0.002$, $p^O.O1$ ve $p=0.02$). Bu grupta indüksiyona yantısızlığın, yaştan bağımsız olarak en çok FSH1 değeri anormal olan hastalarda olduğu gözlemlendi (%54). FSH1 değeri $10-15$ mIU/ml olan hastalarda cevap oranı %87, $10-15$ mIU/ml olan hastalarda %5() iken, >15 mIU/ml olan hastalarda ise hiç cevap görülmedi.

Sonuç: HMG ile ovülasyon indüksiyonuna yanıtın belirlenmesinde klomifen sitrat challenge testi sonrası bakılan 10.gün FSH değerleri, 3. ve 10.gün değerleri toplamı ve 10.gün P değerlerinin 3.gün FSH değerine üstünlükleri gösterilememiştir. Tek başına 3.gün FSH'nın değerlendirilmesi HMG'ye alınacak cevabı belirlemede en önemli parametredir ve bu değer 15 mIU/ml'den yüksek olması o sıklısta ovülasyon indüksiyonunun iptali için uygun bir sınır değeridir.

Anahtar Kelimeler: Över rezervi,
Klomifen sitrat challenge testi,
Ovülasyon indüksiyonu,
Human menopozal gonadotropin

T Klin Jineköl Obst 1999, 9:253-258

Günümüzde ovülasyon indüksiyonunun amacı bireysel olarak ayarlanmış gonadotropinlerle birden fazla matür follikül elde etmektir. Bugün yardımcı üreme tekniklerinin başarı göstergelerinden en önemlisi elde edilen grade 1 embryo sayısıdır (1). Elde edilen embryoların sayısı ise aspire edilen oositlerin sayısına ve kalitesine bağlıdır (2). Ancak iyi planlanmış bir kontrollü över hiperstimülasyonu sonrası bazı hastalarda folliküler cevabın çok az veya hiç olmaması azalmış över rezervi kavramını doğurmuştur (3). Över rezervi azalmış hastaların tanımlanabilmesi, pahalı ve zaman alıcı olan yardımcı üreme tekniklerinin gereksiz yere uygulanmasını önleyebilecektir.

Över rezervini değerlendirmede yaş (4), siklusun üçüncü günü bakılan bazal follikül stimüle edici hormon (FSH1) seviyesi (5), klomifen sitrat challenge testi sonrası bakılan 10.gün FSH seviyesi (FSH2) (6), 10.gün progesteron seviyesi (7), bazal FSH ile klomifen sitrat challenge testi sonrası bakılan 10.gün FSH seviyesi toplamının (FSH1+FSH2) (2) önemli parametreler olduğu çeşitli araştırmalarda ileri sürülmüştür.

Bu çalışmanın amacı kliniğimize başvuran infertil olgularda klomifen sitrat challenge testinin, över rezervini ve human menopozal gonadotropin (HMG) ile yapılan ovülasyon indüksiyonuna veri-

%87. FSH2 values provoked with c/omiphene citrate challenge test had positive predictive value of%38.

Conclusion: It could not be shown that cycle day 10 FSH, sum of cycle day 3 and 10 FSH or cycle day 10 progesterone values assayed after clomiphene citrate challenge test have better predictive values than cycle day 3 FSH alone to assess follicular response after human menopausal gonadotropin induction. Considering cycle day 3 FSH (basal) alone is the best parameter to assess the response during ovulation induction with human menopausal gonadotropin and 15mIU/ml is a good cut of point for cancellation of ovulation induction above that value in a given cycle.

Key Words: Ovarian reserve,
Clomiphene Citrate Challenge test,
Ovulation induction,
Human Menopausal Gonadotropin

T Klin J Gynecol Obst 1999, 9:253-258

len cevabı değerlendirmede prediktif değerini araştırmak, test sonuçlarını over rezervini değerlendirmede kullanılan diğer parametrelerle karşılaştırmak ve bulgularımızı literatürle kıyaslamaktır.

Materyel ve Metod

1.1.1997-31.12.1997 tarihleri arasında hastanemiz infertilite kliniğine başvuran önceden gonadotropinlerle ovülasyon indüksiyonu yapılmamış, ovülatuvar disfonksiyon tanısı almış (WHO II grubu) 52 olgu çalışmaya alındı. Olguların doğal sikluslarının üçüncü günü follikül stimüle edici hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH), östradiol (E2) ve progesteron (P) değerleri araştırıldı. Beşinci ve dokuzuncu günler arasında 5 gün süre ile 100 mg/gün klomifen sitrat verilerek 10.gün FSH, LH, E2, değerlerine bakıldı. İzleyen menstrüel periyotta ise human menopozal gonadotropin (HMG) ile ovülasyon indüksiyonu yapıldı. Menstrüel periyodun üçüncü gününden başlayarak yedinci gününe kadar günde bir ampul HMG enjeksiyonunu takiben, eğer yedinci gün $E2 > 100$ pg/ml ve > 10 mm follikül var ise follikül büyüklüğü > 18 mm olana dek günlük doza devam edildi. Follikül büyüklüğü 18 mm'yi aşınca ovülasyon indüksiyonu başarılı kabul edildi. Eğer yedinci gün

E2<100 pg/ml veya > 10 mm follikül yok ise günlük HMG ampul sayısı ikiye çıkarıldı. Günüşarı vajinal ultrasonografilerle follikül takibi yapılan ve HMG sayıları arttırılan hastalarda 21.gün halen >10 mm follikül yok ise indüksiyon başarısız kabul edilerek siklus iptal edildi. FSHİ değeri (bazal) >10 mIU/ml (8), FSH2 değeri >10 mIU/ml ise sonuç anormal kabul edildi. FSH1+FSH2 değerleri toplamı > 26 mIU/ml (2) ve 10.gün P değeri > 1,1 ng/ml (7) ise sonuç anormal kabul edildi. Hastaların yaş, vücut kütle indeksi (BMI) ve sigara alışkanlıklarının klomifen sitrat challenge testi sonuçlarında anlamlı bir değişikliğe yol açıp açmadığı, HMG ampul ihtiyacının yaşa ve test sonucuna göre değişip değişmediği student t testi, ki kare ve fischer'in exact testi ile araştırıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 52 olgunun yaşları 20-43 arasında (mean=31,06, SD=5,95), infertilite süreleri ise 24-300 ay arasında (mean=110, SD=69,06) idi. Olguların %23'ü (n:12) sekonder infertil, %77'si ise (n:40) primer infertil idi. Sekiz olguda (%15) sigara içme alışkanlığı vardı.

BMI>30 olan 19 hasta (%36) obez kabul edildi. Olguların, değişik yaş aralıklarında, hormon değerlerine göre normal veya anormal olarak dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. İnfertil popülasyonda 29 yaş ve altı ile 30 yaş ve üzeri hasta grupları arasında FSH2 değerleri, FSH1+FSH2 değerleri, 10.gün P değerleri bakımından fark bulunmadı (p>0.05). FSHİ değerinin ise 30 yaş ve üzeri grupta anormal olma olasılığının anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (p=0.02), ancak HMG indüksiyonuna verilen folliküler cevap 29 yaş ve altından farklı değildi (p=0.1). BMI ve sigara içme alışkanlığının klomifen sitrat challenge test sonuçlarında anlamlı bir fark yaratmadığı saptandı (p>0.05). Test sonuçları HMG indüksiyonuna yanıt verme ile karşılaştırıldığında FSHİ değerleri, FSH2 değerleri, FSH1+FSH2 değerleri toplamı anormal kabul edilen vakalarda HMG ile ovülasyon indüksiyonuna yanıtızlık test sonuçları normal olarak kabul edilenlerden anlamlı olarak yüksekti (p=0.002, p=0.01 ve p=0.02). HMG ile ovülasyon indüksiyonuna verilen folliküler yanıtın hormon değerlerinin sonuçlarıyla karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu grupta indüksiyona yanıtızlığın

Tablo 1. Değişik yaş aralıklarında hormon değerlerine göre normal veya anormal olarak değerlendirilen vakaların dağılımı.

YAŞ	3.gün FSH		10.gün FSH		3+10.gün FSH		10.gün P	
	N	Anormal	N	Anormal	N	Anormal	N	Anormal
<29	19	1	13	7	17	3	11	9
30-34	9	4	8	5	10	3	9	4
35-39	11	5	9	7	12	4	13	3
>40	2	1	1	2	2	1	1	3
Toplam		52		52		52		52

Tablo 2. HMG ile ovülasyon indüksiyonuna verilen folliküler yanıtın hormon değerlerinin sonuçlarıyla karşılaştırılması.

	3.gün FSH		10.gün FSH		3+10.gün FSH		10.gün P	
	N	Anormal	N	Anormal	N	Anormal	N	Anormal
Follikül var	36	5	28	13	35	6	28	13
Follikül yok	5	6	3	8	6	5	8	3
Anlamlılık		p=0.002		p=0.01		p=0.02		p>0.05
Sensitivite		%54		%72		%45		
Spesifite		%87		%67		%85		
Pozitif prediktif değer		%54		%38		%45		

en çok FSHİ değeri anormal olanlarda olduğu gözlemlendi (%54). FSHİ değeri < 10 mIU/ml olanlarda cevap oranı %87, 10-15 mIU/ml olan olgularda %50 iken, >15 mIU/ml olan beş olguda ise hiç cevap görülmedi. FSHİ değeri normal olan olgularda 29 yaş ve altı grupta, 30 yaş ve üzeri grupta kullanılan HMG ampul sayıları arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi ($p=0,61$). FSHİ değerlerinin HMG ile ovülasyon indüksiyonuna yanıtı belirlemede pozitif prediktif değeri %54, negatif prediktif değeri %87 idi. Klomifen sitrat challenge testi ile provoke edilmiş FSH2 değerinin pozitif prediktif değeri %38 idi.

Tartışma

İnfertil olgularda hasta yaşı ve üçüncü gün basai serum FSH değerleri ovülasyon indüksiyonunda prognozu belirleyen iki önemli parametredir. Toner ve arkadaşlarının 1478 siklusu inceleyerek yaptıkları retrospektif bir çalışmada, bazal FSH değerlerinin, över rezervini tahminde yaşa göre daha anlamlı sonuçlar verdiği belirtilmiştir (9). Tarlatzis ve arkadaşları polikistik över sendromlu infertil olgular hariç LH ve E2 gibi hormonal parametrelerin eklenmesi ile endokrin taramanın prediktif değerinin artmadığını kaydetmişlerdir (10).

Yaş ilerledikçe kadınlarda reproduktif potansiyel azalmakla birlikte (11) ileri yaşlarda dahi över fonksiyonunu koruyan kadınların varlığı tek başına yaşın over rezervini değerlendirmedeki önemini azaltmaktadır (12). 30 yaşından 40 yaşma kadar reproduktif potansiyel azalmakla birlikte (13), İn vitro fertilizasyon (IVF) olgularında ihtiyaç duyulan bireysel değerlendirme prediktif değeri daha yüksek testlerin araştırılmasını zorunlu kılmıştır.

Over rezervinin azaldığı otuzlu yaşların ortalarında FSH seviyelerinde arttığının ortaya konması (14), ilgiyi yaş ile FSH değerleri arasında varabilecek herhangi bir ilişkinin araştırılmasına yöneltmiştir. Yıllar içinde överde, gonadotropinlere çabuk cevap veren kaliteli oositlerin yerini, uyarılmak için yüksek gonadotropin seviyelerine ihtiyaç duyan ve yeterli inhibin salgılayamayan oositler almaktadır (15). Over yetmezliği başlangıcında serum FSH seviyelerinde artma, inhibin seviyelerinde azalma olmakla birlikte E2 seviyeleri normaldir (16). Buradan fertilité kapasitesini belir-

lemede FSH ve inhibin seviyelerinin önemli parametreler olduğu sonucu çıkmaktadır. Yapılan araştırmalar FSH miktarı yükseldikçe IVF olgularındaki gebelik oranlarının azaldığını (17), bazal FSH değerlerinin gebelik oranları ve siklus iptalini değerlendirmede yaş faktöründen daha önemli olduğunu göstermiştir (9). Çalışmamızda 30 yaş ve üzeri grupta bazal FSH değerleri 29 yaş ve altına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş ancak folliküler cevap bakımından her iki grup arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu bulgu literatürde belirtilen (14,18) "kadınlarda FSH yükselmesi daha belirgin ovulatuvar disfonksiyon ortaya çıkmadan başlar" bulgusuyla uyumludur.

İlk olarak Navot ve ark. (6) tarafından tanımlanan klomifen sitrat challenge testinin (CCT) fizyolojik dayanağı kesin olarak açıklanamamıştır. Klomifen sitratın hipotalamusta östrojen reseptör yenilenmesini baskılaması gonadotropin salgılayıcı hormon üzerindeki inhibisyonu kaldırmakta, böylece gonadotropin seviyeleri artmaktadır (19). Uyarılan folliküller eğer kaliteli ise salgılayacakları inhibin ile FSH değerlerini siklusun 10.gününe kadar normal seviyeye baskılayacaklardır. Eğer uyarılan folliküller kalitesiz ise salgıladıkları inhibin miktarı düşük olacağı için FSH seviyeleri yüksek seyredecektir. Sonuç olarak CCT'nin azalmış over rezervim gösterebileceği tezi ileri sürülmüştür (20,21).

Scott ve arkadaşları CCT'nin gebelik oranlarını tahminde yaşa göre daha değerli olduğunu savunmaktadır (21), ancak bazal FSH değerlerine üstünlüğü konusunda literatürde farklı bulgular söz konusudur. Bu konudaki ilk çalışmalar CCT'nin ovülasyon indüksiyonu öncesinde azalmış over rezervini değerlendirmede mükemmel bir prediktif değeri olduğunu belirtmiş (2,20,21) ve bazal FSH değerlerinden daha anlamlı olabileceğine dikkat çekilmiştir (12,22,23). Ancak literatürde, farklı sikluslarda over yanıtının değişebildiği ve dinamik testlerin, özellikle kötü yanıtı olgularda, oldukça geniş sikluslar arası varyasyonlar gösterdiğini belirten çalışmalar sunulmuştur (12,24). Scott ve arkadaşlarının 1993 yılında yaptıkları bir çalışmada CCT'nin prediktif değeri %93 iken, bazal üçüncü gün FSH'nın prediktif değerinin %100 olduğu belirtilmektedir (8). Gürkan ve ark.'larının (25) yaptıkları çalışmada bazal FSH sınır değeri 13 mIU/ml

alındığında yüksek prediktif değerler bulunmuştur. Ayrıca Toner, pre-embryo kriyoprezervasyonunda da bazal FSH değerlerinin prognostik önemi olduğunu savunmaktadır (26). Galtier-Derenre ve arkadaşları ise bazal FSH değerleri rutin olarak saptansa bile, önceden saptanamayan kötü veya aşırı yanıt verebilecek olguların olabileceğini ve bunun içinde desensitizasyon protokolleri gerektiğini belirtmektedir. Bu amaçla, araştırmalarında 67 invitro fertilizasyon olgusuna Buserelin testi uygulamış ve bazal FSH ile över yanıtı oranlarını karşılaştırmıştır. Araştırmanın sonucunda ise, över yanıtındaki değişkenliğin tahmininde araştırdıkları test öncesi ve sonrası FSH seviyelerinin, üçüncü gün FSH'nın prediktif değerinin üstüne çıkmadıklarını gözlemlenmiştir (27).

Bizim çalışmamızda ise CCT sonucunda elde edilen 3.ve 10.gün FSH değerleri toplamı follikül cevabım değerlendirmede yüksek spesifiteye ancak düşük sensitiviteye sahiptir. Bu bulgu literatür ile uyumludur (12). 10.gün FSH'nın tek başına değerlendirilmesi ise testin sensitivitesini arttırmaktadır. Tüm bu sonuçlara rağmen CCT'nin basit, ucuz ve rutin olarak uygulanabilen basal FSH seviyelerine üstünlüğü gösterilememiştir. Hasta popülasyonumuzda bazal FSH değeri 15mIU7mTden yüksek olan beş hastada HMG ile yapılan ovülasyon indüksiyonuna hiç yanıt alınamamıştır. Bu da, sınır FSH değerinin yükseltilmesinin bazal FSH değerlerinin körü över rezervini değerlendirmedeki spesifitesi ve pozitif prediktif değerinin yükseleceğine işaret etmektedir.

Çalışmamızda literatürdeki sınır değerler göz önüne alındığında 3. gün FSH değerleri, 10. gün FSH değerleri, 3. gün ve 10. gün FSH değerleri toplamının över rezervini değerlendirmede anlamlı olduğu bulunmuş ancak, provoke hormon değerlerinin tek başına 3. gün FSH değerine üstünlüğü gösterilememiştir.

Klomifen sitrat challenge test sonuçları bakımından 29 yaş ve altı popülasyon ile 30 yaş ve üzeri popülasyon arasında daha önceki araştırmalarla uyumlu olarak (28) anlamlı bir fark bulunmamıştır. Otuz yaş ve üzeri olgularda anormal test sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu öne süren çalışmalar olmakla birlikte (23) bu çalışmada sonucu etkileyen faktörün üçüncü gün FSH değeri >10 mIU/ml olan olguların

test sonuçlarının anormal kabul edilmesi olduğu izlenmiştir.

Over rezervini değerlendirme testlerinin klinik etkinliği halen araştırmaya açık bir konudur. Ancak, in vitro fertilizasyon sikluslarının prognozunu değerlendirmede bazal FSH değerlerinden daha kullanışlı herhangi bir dinamik test tanımlanmamıştır. FSH ölçümü, hasta için basit, ucuz, hekimler içinse zaman almayan ve kolay tekrarlanabilen bir testtir. Özellikle yardımcı üreme tetkiklerine başvuran, ayrıntılı tetkikleri yapılmış olgularda over rezervinin FSH kontrolüyle değerlendirilmesi önemlidir. Optimal etkinlik için FSH eşik değeri ve ölçülme sıklığının ne olması gerektiği sorusunun cevabı bu konuda yapılacak daha geniş araştırmalarla verilebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Wood C, Mc Master R, Rennie G, Trounson A, Leeton J. Factors influencing pregnancy rates following in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1985; 43: 245-51.
2. Loumaye E, Bilion JM, Mine JM, Psalit 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.
3. Richardson SJ, Senikas V, Nelson JF. Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 1231-7.
4. Virro MR, Shewuck AB. Pregnancy outcome in 242 conceptions after artificial insemination with donor sperm and effects of maternal age on the prognosis for successful pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 518-24.
5. Muasher SJ, Oehninger S, Simonetti S, Matta J, Ellis LM, Liu HC, et al. The value of basal and/or stimulated serum gonadotropin levels in prediction of stimulation response and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1988; 50: 298-307.
6. Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth EJ. Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet* 1989; 2:645-7.
7. Hofman GE, Scott RT, Horowitz GM, Thie J, Navot D. Evaluation of the reproductive performance of women with elevated day 10 progesterone levels during ovarian reserve screening. *Fertil Steril* 1995; 63: 979-83.
8. Scott RT, Illions EH, Kost ER, Dellinger C, Hoffman GE, Navot D. Evaluation of the significance of the estradiol response during the clomiphene citrate challenge test. *Fertil Steril* 1993; 60: 242-6.
9. Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ. Basal follicle stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril* 1991; 55: 784-91.

10. Tarlatzis BC, Grimbizis G, Pournaropoulos F, et.al. The prognostic value of basal luteinizing hormone: follicle stimulating hormone ratio in the treatment of patients with polycystic ovarian syndrome by assisted reproduction techniques. *Hum Reprod* 1995; 10: 2545-9.
11. Navot D, Drews M.R, Bergh PA, Guzman I, Karstaedt A, Scott RT Jr, Garrisi GT, Hoffman GE. Age related decline in female fertility is not due to diminished capacity of the uterus to sustain embryo implantation. *Fertil Steril* 1994; 61: 97-101.
12. Scott RT, Hoffman GE. Prognostic assessment of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1995; 63: 1-11.
13. Stowaal DW, Torna SK, Hammond SG, Talbert LM. The effect of age on female fecundity. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 33-6.
14. Lento E.A, Sexton L, Lee S, Cooke I.D. Progressive changes in LH, FSH and LH/FSH ratio in Women throughout reproductive life. *Maturitas* 1988; 10: 35-43.
15. MacNaughton J, Banah M, McClaud P, Hec J, Burger H. Age related changes in follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol and immune reactive inhibin in women of reproductive age. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 339-44.
16. Buckler HM, Evans A, Mamlora H, Burger HG, Anderson DC. Gonadotropin, steroid and inhibin levels in women with incipient ovarian failure during unovulatory and ovulatory 'rebound' cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 116-21.
17. Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z. Folicle stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1989; 51: 651-4.
18. Sherman B.M, Korenman S.G. Hormonal characteristics of human menstrual cycle throughout the reproductive life. *J Clin Invest* 1975; 55: 699-706.
19. Glass R.H, Infertility. In: Yen SSC, Jaffe RB, ed. *Reproductive Endocrinology*. 1991: 701-3.
20. Tanbo T, Dale PO, Abyhom T, Stokke KT. Follicle stimulating hormone as a prognostic indicator in clomiphene citrate / human menopausal gonadotropin stimulated cycles for in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1989; 6: 647-50.
21. Scott RT, Leonardi MR, Hoffman GE, Illions EH, Neal GS, Navot D. A prospective evaluation of clomiphene citrate challenge test screening in the general infertility population. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 539-45.
22. Tanbo T, Dale P.O, Ludne 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* 1990; 53: 295-301.
23. Gören Ş, Tekinalp Aİ, Benhabib M, Karalar I, Aytoz A, Berkarsan T. İnfertil kadınlarda ovarian rezervin değerlendirilmesinde klomifen sitrat challenge testinin prediktif değeri. *Türk Fertilite* 1996; 4: 339-48.
24. Scott RT Jr, Hofmann GE, Oehninger S, Muasher SJ. Intercycle variability of day 3 follicle stimulating hormone levels and its effect on stimulation quality in in vitro fertilization. *Ferti Steril* 1992; 57: 835-9.
25. Gürgan T, Urman B, Yaralı H, Duran E.H. Folicle stimulating hormone levels on cycle day 3 to predict ovarian response in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization using a flare up protocol. *Fertil Steril* 1997; 68: 483-7.
26. Toner J.P, Veeck L.L, Muasher S.J. Basal follicle stimulating hormone level and age affect the change for and outcome of pre-embryo cryopreservation. *Fertil Steril* 1993; 59: 664-7.
27. Galtier-Derenre F, DeBouard Y, Picot M.C, Vergnes C, Humeau C, Bringer J, Hedon B. Ovarian reserve test with the gonadotropin releasing hormone agonist busserelin: correlation with in vitro fertilization outcome. *Hum Reprod* 1996; 11: 1393-8.
28. Fıçıcıoğlu C, Özden S, Gürbüz A. İnfertil olgularda over rezervinin araştırılması; klomifen sitrat challenge test sonuçları. *Türk Fertilite* 1996; 4: 349-54.