

# Konu 5

## Over Rezerv Testleri

Dr. Seyide SOYSAL  
Dr. Özer ÖZTEKİN

Overlerin primer fonksiyonu fertilizasyon yeteneğine sahip, matür oosit üretmektir. Doğumda overlerde, folikülogenezi gerçekleştirmeye dönük sınırlı sayıda oosit mevcuttur. Bu sınırlı sayıda oosit "over rezervi" ile ifade edilir. Over rezervinin belirlenmesi, infertilitenin değerlendirilmesi ve tedavisi açısından önemlidir. Overler yaşlandıkça over rezervi de azalır.

Over rezervi tanımlaması, herhangi bir yaşta, menstrüel siklusun foliküler fazının geç döneminde dominant folikül oluşumunu sağlayabilecek oositlerin miktar ve kalitesini belirtmek için kullanılır. Over rezervi tahmini ile, geride kalan reproduktif yaşam süresi ve IVF gibi yardımcı üreme tekniklerinin başarı şansı konusunda fikir edinilebilir (1). Over rezerv testlerinin hiçbirisi doğrudan gerçek oosit sayısını ölçemez. Gelişmekte olan folikül (pre-antral ve antral) sayısının total oosit havuzunu yansıttığı varsayılır. Bu kapsamda over rezervini değerlendirmek üzere birçok serum ve ultrasonografik ölçüm yöntemi öngörülmüştür. Bu yöntemler fazla girişimsel olmaması nedeni ile oldukça rağbet görse de kompleks foliküler dinamiği her zaman yansıtamazlar ve hiç birisi overlerde kalan primordial folikül miktarını kesin olarak yansıtamaz. Başka bir deyişle, bu testler ovuluar sikluslar için gerekli olan ve dolayısı ile uzun dönem reproduktif potansiyeli yansıtabilecek inaktif folikül havuzu ile ilgili olarak her zaman için gerçek kesinlikte bir bil-

gi veremez (2,3).

Günümüzde yardımcı üreme teknikleri açısından over rezervinin değerlendirilmesinde kullanılan bu testler ultrasonografik ve endokrinolojik değerlendirmeleri içerir. Endokrinolojik değerlendirmede uygulanan testler, statik ve dinamik testler olmak üzere iki ana grupta incelenebilir.

### ENDOKRİNOLOJİK DEĞERLENDİRME STATİK TESTLER

#### Bazal Estradiol

Siklusun 3. gününde yapılan bazal E2 seviyesinin yardımcı üreme sikluslarında over cevabının bir prediktörü olabileceği dolayısı ile fonksiyonel over rezervinin indirekt bir belirteci olabileceği varsayılır. Evers ve ark.'nın yaptıkları ve hormon seviyesinin  $>60$  pg/dL 'yi aştığı durumlarda yüksek siklus iptali ve daha az sayıda oosit aspire edildiğini gösteren çalışma bazal E2 nin önemli bir prognostik belirleyici olduğunu göstermesi bakımından bu hipotezi destekler (4). Yine bu hipotezi destekleyecek şekilde, Fratarelli ve ark. E2 nin  $< 20$  ya da  $>80$  pg/mL olmasının siklus iptal oranını artırdığını saptamıştır (5).

Bununla birlikte başka birçok çalışmada bazal E2 nin over rezervini göstermesi açısından klinik olarak uygulanabilir olmadığı, foliküler gelişme ile önemli bir korelasyon göstermediği ve gebelik oluşumunu öngörmediği gösterilmiştir (6-8).

E2 nin foliküler aktivitenin bir göstergesi olduğu kabul edilir. Ancak menstrüel siklusun erken döneminde artan E2, foliküler gelişimin 3. gün ile uyumlu olmayacak şekilde ilerlemiş olduğunu düşündürebilir. Bu durum hızlı folikülogeneze bağlı olabileceği gibi, polistik over sendromunda olduğu gibi her birinden az miktarda olmakla birlikte, çok sayıda antral folikül tarafından salgılandığı için artan estrogen düzeyini de gösteriyor olabilir.

Prediktif değerinin düşüklüğü ve yüksek sensitivite ve spesiviteye sahip bir cut-off değerinin olmaması nedeni ile tek başına bazal E2 nin hastaların yardımcı üreme yöntemlerine dahil edilme kriteri olarak kullanılması önerilmemektedir (9).

rezerv azalmasıyla korele sonuçlar verdiğini gösteren çalışmaların yanısıra, özellikle tespit edilemeyen stromal kan akımının infertil kadınlarda düşük over rezerviyle ilgisi olduğuna dair çalışmalar da vardır.

Genel olarak bakıldığında tüm testlerin birbirine oranla olumlu ve olumsuz yönleri vardır. En iyi sonuçları almak açısından gelecekte sürekli bir test kombinasyonu çabası da olacaktır. Ancak tek bir biyolojik test olarak ele alındığında en çok ön plana çıkan testin AMH olduğu söylenebilir. Güncel olarak da over rezervi konusundaki çalışmalar en çok AMH üzerinde yoğunlaşmaktadır. Tek başına zayıf cevap vermek de kuvvetli bir ihtimalle over rezervinin azaldığının bulgusudur.

## KAYNAKLAR

- Baird, D.T., Collins, J., Egozcue, J. et al. Fertility and ageing. *Hum. Reprod. Update*. 2005;11:261–76.
- Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996;17:121–55.
- 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.
- Evers JL, Slaats P, Land JA, Dumoulin JC, Dunselman GA. Elevated levels of basal estradiol-17beta predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998;69:1010–4.
- Frattarelli JL, Bergh PA, Drews MR, Sharara FI, Scott RT. Evaluation of basal estradiol levels in assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2000;74:518–24.
- 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.
- 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.
- 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.
- de Carvalho BR, Rosa e Silva AC, Rosa e Silva JC et al. Ovarian reserve evaluation: state of the art. *J Assist Reprod Genet*. 2008;25(7):311–22.
- Perloe, M., Levy, D.P. and Sills, E.S. Strategies for ascertaining ovarian reserve among women suspected of subfertility. *Int. J. Fertil. Womens Med.*, 2000;45:215–24.
- Sharara, F.I., Scott, R.T. and Seifer, D.B. 1998. The detection of diminished ovarian reserve in infertile women. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 179:804–12.
- van Montfrans JM, Hoek A, van Hooff MH, de Koning CH, Tonch N, Lambalk CB. Predictive value of basal follicle-stimulating hormone concentrations in a general subfertility population. *Fertil Steril* 2000;74:97–103.
- Broekmans, F.J., Faddy, M.J., Scheffer, G. and te Velde, E.R. 2004. Antral follicle counts are related to age at natural fertility loss and age at menopause. *Menopause*, 11:607–14.
- Toner, J.P. 2003. Ovarian reserve, female age and the chance for successful pregnancy. *Minerva Gynecol.*, 55:399–406.
- Muttukrishna, S., McGarrigle, H., Wakim, R., Khadum, I., Ranieri, D.M. and Serhal, P. 2005. Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *BJOG*, 112:1384–90.
- 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.
- Josso N. Anti-Müllerian hormone and Sertoli cell function. *Horm Res* 1992;38(Suppl 2):72–6.
- Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, Graem N, Müller J, Cate RL, Skakkebaek NE. Expression of anti-Müllerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3836–44.
- Visser, J.A., de Jong, F.H., Laven, J.S. and Themmen, A.P. Anti-Mullerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction*, 2006;131:1–9.
- La Marca, A. and Volpe, A. Anti-Mullerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 2006; 64:603–10.
- Feyereisen, E., Mendez Lozano, D.H., Taieb, J., Hesters, L., Frydman, R. and Fanchin, R. Anti-Mullerian hormone: clinical insights into a promising biomarker of ovarian follicular status. *Reprod. Biomed Online*, 2006; 12:695–703.
- Ebner, T., Sommergruber, M., Moser, M., Shebl, O., Schreier-Lechner, E. and Tews, G. Basal level of anti-Mullerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Hum. Reprod.*, 2006;21:2022–6.
- van Rooij, I.A., Broekmans, F.J., Scheffer, G.J., Lo-

- oman, C.W.,Habbema, J.D., de Jong, F.H., Fauser, B.J., Themmen, A.P. and te Velde, E.R. 2005. Serum antimullerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertil. Steril.*, 2005;;83:979–87.,
24. Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth EJ. Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet* 1987;2:645–7.
25. Watt AH, Legeza ATR, Ginsburg ES, Barbieri RL, Clarke RN, Hornstein MD. The prognostic value of age and folliclestimulating hormone levels in women over forty years of age undergoing in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet* 2000;17:264–8.
26. Ashrafi M, Madani T, Tehranian AS, Malekzadeh F. Follicle stimulating hormone as a predictor of ovarian response in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for IVF. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;91:53–7.
27. Kwee J, Schats R, McDonnell J, Schoemaker J, Lambalk CB. The clomiphene citrate challenge test versus the exogenous folliclestimulating 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.
28. Elter, K., Sismanoglu, A. and Durmusoglu, F. Intercycle variabilities of basal antral follicle count and ovarian volume in subfertile women and their relationship to reproductive aging: a prospective study. *Gynecol. Endocrinol.*,2005; 20:137–43
29. Tomas, C., Nuojuu-Huttunen, S. and Martikainen, H. Pretreatment transvaginal ultrasound examination predicts ovarian responsiveness to gonadotrophins in in-vitro fertilization. *Hum. Reprod.*, 1997;12:220–3.
30. Tan, S.L., Child, T.J. and Gulekli, B. In vitro maturation and fertilization of oocytes from unstimulated ovaries: predicting the number of immature oocytes retrieved by early follicular phase ultrasonography. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2002;186:684–9.
31. Chow, G.E., Criniti, A.R. and Soules, M.R. Antral follicle count and serum follicle-stimulating hormone levels to assess functional ovarian age. *Obstet. Gynecol.*, 2004;104:801–4.
32. Klinkert ER, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. The antral follicle count is a better marker than basal folliclestimulating hormone for the selection of older patients with acceptable pregnancy prospects after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2005;83:811–4.
33. Syrop, C.H., Dawson, J.D., Husman, K.J., Sparks, A.E. and Van Voorhis, B.J. Ovarian volume may predict assisted reproductive outcomes better than follicle stimulating hormone concentration on day 3. *Hum. Reprod.*, 1999;14:1752–6.
34. Kupesic, S., Kurjak, A., Bjelos, D. and Vujisic, S. Three-dimensional ultrasonographic ovarian measurements and in vitro fertilization outcome are related to age. *Fertil. Steril.*, 2003;79:190–7.
35. Christensen, J.T., Boldsen, J. and Westergaard, J.G. Ovarian volume in gynecologically healthy women using no contraception, or using IUD or oral contraception. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand*, 1997;76:784–9.
36. Tepper, R., Zalel, Y., Markov, S., Cohen, I. and Beyth, Y. Ovarian volume in postmenopausal women—suggestions to an ovarian size nomogram for menopausal age. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand*, 1995;74:208–11.