

## Over Rezervine Yönelik Prognostik Testler

Mehmet YILMAZ<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Demografik değişiklikler, kadınların doğurganlık tedavilerine başvurduğu ve yardımcı üreme tekniklerine ART (assisted reproductive techniques) maruz kaldığı ortalama yaşı artırmıştır. İn vitro fertilizasyon (IVF), tüp tıkanıklığı olan genç kadınlar veya erkek faktörü kısırlığı olan partnerler için tasarlanmıştır. Günümüzde IVF ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (intracytoplasmic sperm injection, ICSI) tüm doğurganlık sorunları için her derde deva olarak görülmektedir fakat ne yazık ki yaşlı kadınlar sıklıkla düşük gebelik oranlarıyla ilişkilendirilen düşük sayıda, düşük kaliteli oosit üretmektedir. Ancak over stimülasyonuna zayıf yanıt yaşlı kadınlarla sınırlı değildir ve ART ile ilişkili yüksek duygusal, psikolojik ve finansal maliyetler göz önüne alındığında, infertilite tedavisini düşünen kadınların başarılı bir sonuç elde etmeleri için uygun danışmanlık verilmesi önemlidir (1).

Tüp bebek tedavisi gören kadınlar rutin olarak bir veya daha fazla over rezervi testine tabi tutulur. Bu testlerin sonuçları aynı zamanda infertilite kliniklerine başvuran ve çocuk doğur-

mayı ertelemeyi planlayan kadınlara da uyarlanmaktadır Maheshwari ve ark. (2). Over rezerviyle ilgili neredeyse tüm literatür, overlerin IVF bağlamında gonadotropin stimülasyonuna yanıt verme yeteneğine odaklanmaktadır. İyi bir over rezervi testi, gebe kalmanın öngörüsünü sağlamalı (tedavili veya tedavisiz) ve overlerin yaşlanmaya başlamadan önce mevcut over aktivite seviyesinin ne kadar süre ile korunabileceğini göstermelidir. İnfertilite tedavisine katılan subfertil bir popülasyonda, over rezervi testi yapılmalıdır: (i) tedavili veya tedavisiz gebelik ve canlı doğum şansını tahmin ederek ve (ii) over stimülasyonu kullanılarak tedavinin planlandığı durumlarda over stimülasyonunun optimal dozunu seçerek bireysel vakalarda sonuçların tahmin edilmesinde bize rehberlik etmelidir. Bu nedenle, etkili bir over rezervi testi, bireyselleştirilmiş klinik karar almayı kolaylaştırarak doğurganlık araştırması ve tedavisi boyunca yönetime rehberlik etmede önemli bir role sahip olmalıdır (2).

Over rezervi belirteçleri bu hastaların yönetimine ve danışmanlığına yardımcı olmak için giderek daha fazla kullanılmaktadır. Halen uygulanan hormonal belirteçlerin, ultrason paramet-

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Siirt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., jindrmehmet@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9930-4156

azaldığının bir sinyali olabilir. Orana bakıldığında, FSH seviyesi referans aralığı içinde görünse bile bir yükselme tespit edilebilir (53). Rezervi azaldıkça FSH, LH'den önce yükselmeye başladığından, iki ölçüm kullanmak daha güvenilir olabilir ve FSH'deki küçük bir artışı daha hızlı yakalayacaktır. FSH:LH oranı over yaşlanmasının erken bir göstergesidir ve over rezervindeki azalmanın ilk göstergesi olabilir (54).

### 3. SONUÇLAR

Kişiselleştirilmiş IVF çeşitli avantajlar sunar; klinisyenlerin kadınlara prognozları hakkında daha doğru bilgi vermelerine olanak tanır ve böylece özellikle aşırı over yanıtı vakalarında danışmanlığı kolaylaştırır. GnRH analoglarının seçici kullanımına dayalı terapötik stratejilerin uygulanması ve her kadında potansiyel over

yanıtına göre gonadotropin dozunun ince ayarlanması, daha güvenli ve daha etkili bir IVF uygulamasına olanak sağlayabilir. Serum AMH tercih edilen over rezervi belirteci olmaya devam etmektedir. Ancak AMH için uluslararası bir standardın bulunmaması, AMH testleri arasındaki karşılaştırmayı sınırlamaktadır. Ayrıca, serum AMH düzeylerini etkileyen endojen ve eksojen faktörler hakkında çok az şey bilinmektedir ve bu da AMH değerlerinin klinik ortamda doğru şekilde yorumlanmasını sınırlamaktadır.

İdeal over rezerv testi uygun fiyatlı, minimal invaziv, kullanışlı ve ucuz olmalı ve iyi tahmin değeri olmalıdır. Ayrıca OHSS geliştirme riski taşıyan kadınları tespit etme yeteneğine de sahip olmalıdır. Kanıtlar, FSH'ye kıyasla AMH ve AFC'nin klinik değerinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. AMH, over rezervini ve eksojen uyarıya over yanıtını tahmin etmede diğer belirteçlerden daha güvenilirdir. Over rezerv testleri, DOR riski yüksek olan kadınlar hakkında prognostik bilgi sağlar; örneğin: 1) 35 yaşın üzerinde olan; 2) ailede erken overyan yetmezliği öyküsü varsa; 3) geçmişte over cerrahisi veya radyasyon

geçirmiş olması; 4) açıklanamayan kısırlığa sahip olmak. NICE kurallarına göre yeterli over rezervi tanısı AFC'nin >4 olması veya serum AMH düzeyinin >5,4pmol/l olması veya serum FSH düzeyinin <8,9 IU/l olmasıyla konur.

Hiçbir test mükemmel olmasa da, antral folikül sayısı (AFC) ve anti-Müllerian hormonu (AMH) over fonksiyonunun sürekliliğine olanak tanıyan daha hassas ve spesifik sonuçlar sağlar. Ayrıca folikül uyarıcı hormon (FSH), estradiol, klomifen sitrat yükleme testi (CCCT) ve diğerleri gibi klasik testlere göre avantajları vardır.

### KAYNAKLAR

1. Lockwood, G. M. (2004). Prognostic tests of ovarian reserve. In *Textbook of Assisted Reproductive Techniques* (pp. 801-810). CRC Press.
2. Maheshwari, A., Fowler, P., & Bhattacharya, S. (2006). Assessment of ovarian reserve—should we perform tests of ovarian reserve routinely?. *Human Reproduction*, 21(11), 2729-2735.
3. Macklon, N. S., & Fauser, B. C. J. M. (2005, August). Ovarian reserve. In *Seminars in reproductive medicine* (Vol. 23, No. 03, pp. 248-256). Copyright© 2005 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA..
4. Broekmans, F. J., Kwee, J., Hendriks, D. J., Mol, B. W., & Lambalk, C. B. (2006). A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Human reproduction update*, 12(6), 685-718.
5. Abdelazim, I. A., Abu-Faza, M., Svetlana, S., Karimova, B., Zhurabekova, G., & Maghrabi, M. M. (2018). Methods of evaluation of the ovarian reserve. *Journal of Obstetrics and Gynecological Investigations*, 1(1), 62-66.
6. Jirge, P. R. (2011). Ovarian reserve tests. *Journal of human reproductive sciences*, 4(3), 108.
7. Parry, J. P., & Koch, C. A. (2015). Ovarian reserve testing. In: *Endotext*. PMID: 25905286.
8. Bancsi, L. F., Huijs, A. M., den Ouden, C. T., Broekmans, F. J., Looman, C. W., Blankenstein, M. A., & te Velde, E. R. (2000). Basal follicle-stimulating hormone levels are of limited value in predicting ongoing pregnancy rates after in vitro fertilization. *Fertility and sterility*, 73(3), 552-557.
9. Chae, H. D., Kim, C. H., Kang, B. M., & Chang, Y. S. (2000). Clinical usefulness of basal FSH as a prognostic factor in patients undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 26(1), 55-60.
10. Creus, M., Penarrubia, J., Fábregues, F., Vidal, E., Carmona, F., Casamitjana, R., ... & Balasch, J. (2000). Day 3 serum inhibin B and FSH and age as predictors of assisted reproduction treatment outcome. *Human Reproduction*

- tion, 15(11), 2341-2346.
11. Chuang, C. C., Chen, C. D., Chao, K. H., Chen, S. U., Ho, H. N., & Yang, Y. S. (2003). Age is a better predictor of pregnancy potential than basal follicle-stimulating hormone levels in women undergoing in vitro fertilization. *Fertility and sterility*, 79(1), 63-68.
  12. Jinno, M., Hoshiai, T., Nakamura, Y., Teruya, K., & Tsunoda, T. (2000). A novel method for assessing assisted female fertility: bioelectric impedance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(1), 471-474.
  13. Fleming, R., Deshpande, N., Traynor, I., & Yates, R. W. S. (2006). Dynamics of FSH-induced follicular growth in subfertile women: relationship with age, insulin resistance, oocyte yield and anti-Müllerian hormone. *Human reproduction*, 21(6), 1436-1441.
  14. La Marca, A., & Sunkara, S. K. (2014). Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Human reproduction update*, 20(1), 124-140.
  15. Mikkelsen, A. L., Andersson, A. M., Skakkebaek, N. E., & Lindenberg, S. (2001). Basal concentrations of oestradiol may predict the outcome of in-vitro maturation in regularly menstruating women. *Human Reproduction*, 16(5), 862-867.
  16. Fiçicioğlu, C., Kutlu, T., Demirbaşoğlu, S., & Mulayim, B. (2003). The role of inhibin B as a basal determinant of ovarian reserve. *Gynecological endocrinology*, 17(4), 287-293.
  17. Visser, J. A., & Themmen, A. P. (2005). Anti-Müllerian hormone and folliculogenesis. *Molecular and cellular endocrinology*, 234(1-2), 81-86.
  18. Visser, J. A., Schipper, I., Laven, J. S., & Themmen, A. P. (2012). Anti-Müllerian hormone: an ovarian reserve marker in primary ovarian insufficiency. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(6), 331-341.
  19. Broer, S. L., Broekmans, F. J., Laven, J. S., & Fauser, B. C. (2014). Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Human reproduction update*, 20(5), 688-701.
  20. Van Rooij, I. A. J., Broekmans, F. J. M., Te Velde, E. R., Fauser, B. C. J. M., Bancsi, L. F. J. M. M., Jong, F. D., & Themmen, A. P. N. (2002). Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Human reproduction*, 17(12), 3065-3071.
  21. Hansen, K. R., Hodnett, G. M., Knowlton, N., & Craig, L. B. (2011). Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertility and sterility*, 95(1), 170-175.
  22. Tremellen, K. P., Kolo, M., Gilmore, A., & Lekamge, D. N. (2005). Anti-müllerian hormone as a marker of ovarian reserve. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 45(1), 20-24.
  23. Arce, J. C., La Marca, A., Klein, B. M., Andersen, A. N., & Fleming, R. (2013). Antimüllerian hormone in gonadotropin releasing-hormone antagonist cycles: prediction of ovarian response and cumulative treatment outcome in good-prognosis patients. *Fertility and sterility*, 99(6), 1644-1653.
  24. Fleming, R., Seifer, D. B., Frattarelli, J. L., & Ruman, J. (2015). Assessing ovarian response: antral follicle count versus anti-Müllerian hormone. *Reproductive biomedicine online*, 31(4), 486-496.
  25. Broekmans, F. J., de Ziegler, D., Howles, C. M., Gougeon, A., Trew, G., & Olivennes, F. (2010). The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. *Fertility and sterility*, 94(3), 1044-1051.
  26. Sharma, N., & Chakrabarti, S. (2019). Ovarian Reserve. *In Innovations In Assisted Reproduction Technology*. IntechOpen.
  27. Hendriks, D. J., Broekmans, F. J., Bancsi, L. F. J. M. M., De Jong, F. H., Looman, C. W. N., & Te Velde, E. R. (2005). Repeated clomiphene citrate challenge testing in the prediction of outcome in IVF: a comparison with basal markers for ovarian reserve. *Human reproduction*, 20(1), 163-169.
  28. Nahum, R., Shifren, J. L., Chang, Y., Leykin, L., Isaacson, K., & Toth, T. L. (2001). CLINICAL ASSISTED REPRODUCTION: Antral Follicle Assessment as a Tool for Predicting Outcome in IVF—Is it a Better Predictor than Age and FSH?. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 18, 151-155.
  29. Vesper, H. W., Botelho, J. C., Vidal, M. L., Rahmani, Y., Thienpont, L. M., & Caudill, S. P. (2014). High variability in serum estradiol measurements in men and women. *Steroids*, 82, 7-13.
  30. Van Rooij, I. A., Broekmans, F. J., Hunault, C. C., Schaffer, G. J., Eijkemans, M. J., de Jong, F. H., ... & te Velde, E. R. (2006). Use of ovarian reserve tests for the prediction of ongoing pregnancy in couples with unexplained or mild male infertility. *Reproductive biomedicine online*, 12(2), 182-190.
  31. Hall, J. E., Schoenfeld, D. A., Martin, K. A., & Crowley Jr, W. F. (1992). Hypothalamic gonadotropin-releasing hormone secretion and follicle-stimulating hormone dynamics during the luteal-follicular transition. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 74(3), 600-607.
  32. Deadmond, A., Koch, C. A., & Parry, J. P. (2022). Ovarian Reserve Testing. *In Endotext [Internet]*. MDText.com, Inc..
  33. Hu, X. L., Feng, C., Lin, X. H., Zhong, Z. X., Zhu, Y. M., Lv, P. P., ... & Huang, H. F. (2014). High maternal serum estradiol environment in the first trimester is associated with the increased risk of small-for-gestational-age birth. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(6), 2217-2224.
  34. Penarrubia, J., Balasch, J., Fábregues, F., Carmona, F., Casamitjana, R., Moreno, V., & Vanrell, J. A. (2000). Day 5 inhibin B serum concentrations as predictors of assisted reproductive technology outcome in cycles stimulated with gonadotrophin-releasing hormone agonist-gonadotrophin treatment. *Human Reproduction*, 15(7), 1499-1504.
  35. Kelsey, T. W., & Wallace, W. H. B. (2012). Ovarian volume correlates strongly with the number of nongrowing follicles in the human ovary. *Obstetrics and gynecology international*, 2012.
  36. Naeini, E. H., Neyestanak, M. Z., Berjis, K., & Shokohi, M. (2013). Association between individual ovarian

- dimensions with ovarian reserve indices. *EXCLI journal*, 12, 616.
37. Popovic-Todorovic, B., Loft, A., Lindhard, A., Bangsbøll, S., Andersson, A. M., & Andersen, A. N. (2003). A prospective study of predictive factors of ovarian response in 'standard' IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage normogram. *Human reproduction*, 18(4), 781-787.
  38. Kim, S. H., Ku, S. Y., Jee, B. C., Suh, C. S., Moon, S. Y., & Lee, J. Y. (2002). Clinical significance of transvaginal color Doppler ultrasonography of the ovarian artery as a predictor of ovarian response in controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization and embryo transfer. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 19, 103-112.
  39. Schmidt, K. L. T., Ernst, E., Byskov, A. G., Nyboe Andersen, A., & Yding Andersen, C. (2003). Survival of primordial follicles following prolonged transportation of ovarian tissue prior to cryopreservation. *Human reproduction*, 18(12), 2654-2659.
  40. Lambalk, C. B., De Koning, C. H., Flett, A., Van Kasteren, Y., Gosden, R., & Homburg, R. (2004). Assessment of ovarian reserve: ovarian biopsy is not a valid method for the prediction of ovarian reserve. *Human Reproduction*, 19(5), 1055-1059.
  41. Sharara, F. I., & Scott, R. T. (2004). Assessment of ovarian reserve. Is there still a role for ovarian biopsy? First do no harm!. *Human reproduction*, 19(3), 470-471.
  42. Navot, D., Rosenwaks, Z., & Margalioth, E. (1987). Prognostic assessment of female fecundity. *The Lancet*, 330(8560), 645-647.
  43. Erdem, M., Erdem, A., Gursoy, R., & Biberoglu, K. (2004). 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. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 21, 37-45.
  44. Kwee, J., Schats, R., McDonnell, J., Schoemaker, J., & Lambalk, C. B. (2006). 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. *Fertility and sterility*, 85(6), 1714-1722.
  45. Kwee, J., Elting, M. W., Schats, R., Bezemer, P. D., Lambalk, C. B., & Schoemaker, J. (2003). 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. *Human Reproduction*, 18(7), 1422-1427.
  46. Polyzos, N. P., Tournaye, H., Guzman, L., Camus, M., & Nelson, S. M. (2013). Predictors of ovarian response in women treated with corifollitropin alfa for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertility and sterility*, 100(2), 430-437.
  47. Lyu, S. W., Kim, J. W., Choi, C. H., Seok, H. H., Yoon, T. K., & Kim, A. (2013). Impact of high basal FSH/LH ratio in women with normal FSH levels on in vitro fertilization outcomes. *Gynecological Endocrinology*, 29(5), 424-429.
  48. Guastella, E., Longo, R. A., & Carmina, E. (2010). Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertility and sterility*, 94(6), 2197-2201.
  49. Liu, K. E., & Greenblatt, E. M. (2008). Elevated day 3 follicle-stimulating hormone/luteinizing hormone ratio  $\geq 2$  is associated with higher rates of cancellation in in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertility and sterility*, 90(2), 297-301.
  50. Seckin, B., Turkcapar, F., & Ozaksit, G. (2012). Elevated day 3 FSH/LH ratio: a marker to predict IVF outcome in young and older women. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 29, 231-236.
  51. Park, I., Lee, K. H., Sun, H. G., Kim, S. K., Lee, J. H., & Jeon, G. H. (2011). High accuracy predictions of IVF prognosis attained using a combination of AMH and day 3 FSH/LH ratio. *Fertility and Sterility*, 96(3), S190.
  52. Lee, J. E., Yoon, S. H., Kim, H. O., & Min, E. G. (2015). Correlation between the serum luteinizing hormone to folliclestimulating hormone ratio and the anti-Müllerian hormone levels in normo-ovulatory women. *Journal of Korean medical science*, 30(3), 296-300.
  53. Toner, J. P. (2003). Ovarian reserve, female age and the chance for successful pregnancy. *Minerva ginecologica*, 55(5), 399-406.
  54. Roudebush, W. E., Kivens, W. J., & Matke, J. M. (2008). Biomarkers of ovarian reserve. *Biomarker insights*, 3, BMI-S537.