



# Over rezervi taramasının yeri, yöntemi ve prognoza etkisi

**Prof.Dr.Erol TAVMERGEN**

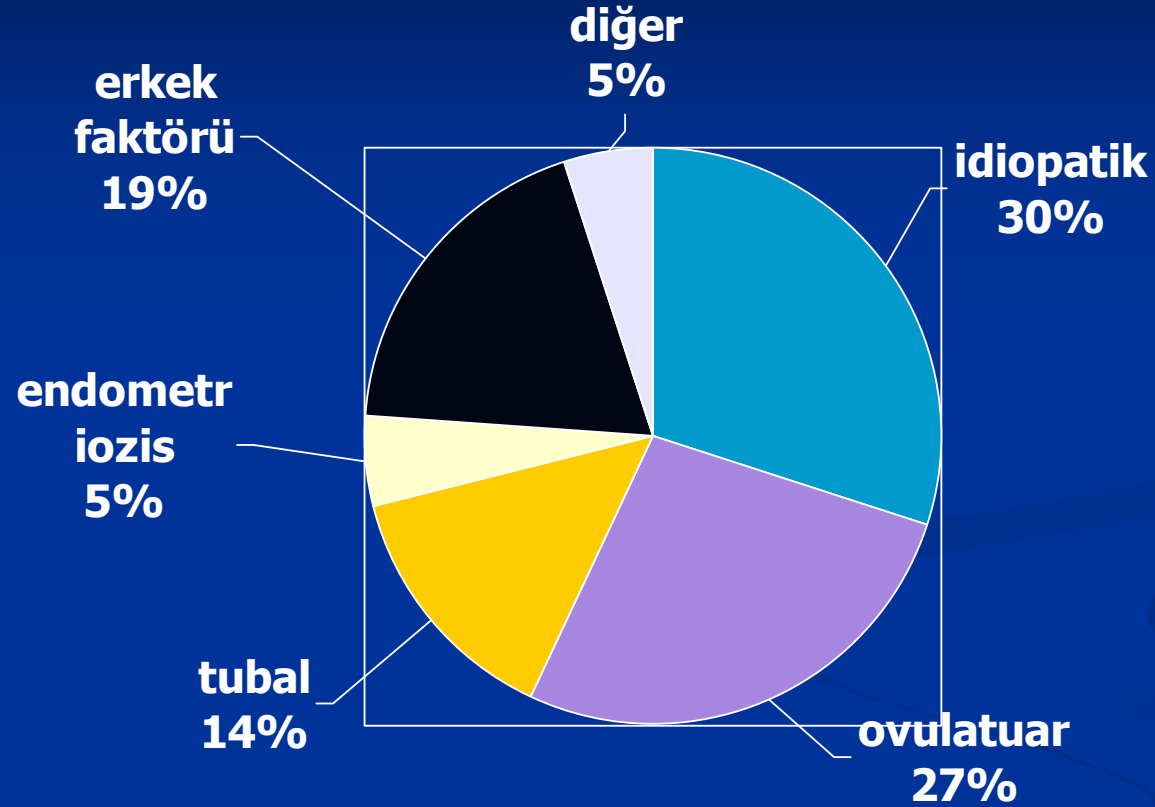
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD

E.Ü.Aile Planlaması-İnfertilite Araştırma ve  
Uygulama Merkezi

Bornova-İZMİR

# İnfertilite Nedenleri



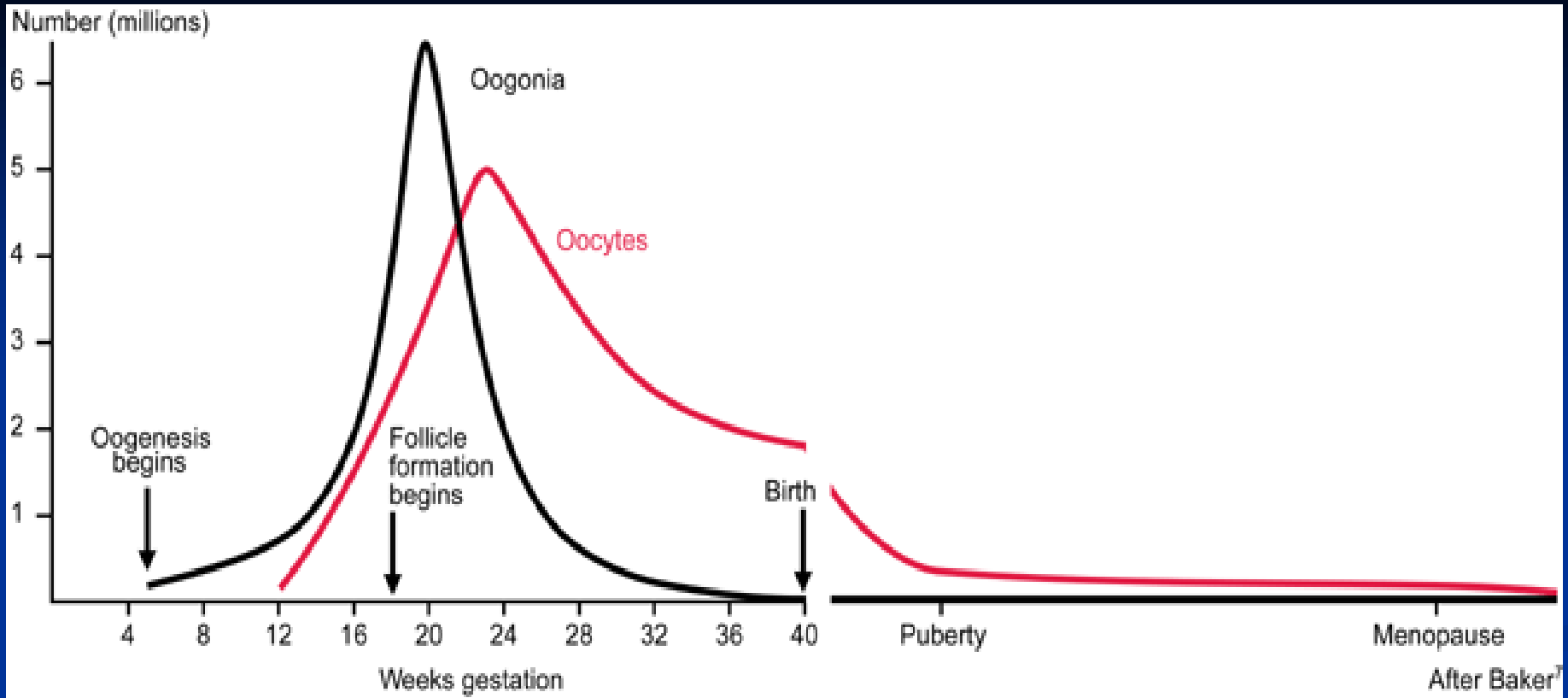
Human Fertilization And Embryology Authority Data -1999



✓ Ovulasyon indüksiyonu iyi kalitede bir embryoyu elde edebilmek için matür ve iyi kalite oositler elde etmek

✓ Uygun bir endokrin ortam oluşturmak için

# Over Rezervinin Önemi ve Tayini



**8 hafta embryo 600.000**

**5 aylık fetus 7.000.000**

**Doğumda 1.000.000**

**Puberte 250.000**

**20y 104.000**

**30y 33.000**

**40y 7.900**

**Menopoz 1.000**

# Fertilite Potansiyeli

- Overde folikül sayısı
- Oosit kalitesi (granulosa h. ve oosit)  
fertilite potansiyelini etkiler

# Ovaryan Rezerv Tayininin Avantajları

1. Çiftlerin gebelik olasılıkları hakkında bilgi verir
2. Test sonuçları anormal ise tedavinin geciktirilmemesini sağlar
3. YÜT uygulamalarının başarısı ve güvenliği açısından daha iyi ovulasyon indüksiyonları yapabilmeyi sağlar
4. Klinisyen ve çifte bundan sonraki tedavinin gözden geçirilmesi olanağını sağlar

# Over rezervini belirleme endikasyonları

- İleri kadın yaşı (>35y)
- Geçirilmiş over cerrahisi, frozen pelvis
- Tek over
- Sigara kullanımı
- Aile öyküsü
- Otoimmün hastalık
- Kemoterapi, radyoterapi
- DM, HT, sistemik hastalıklar

# Poor Responder İnsidans

- Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonunda olguların % 10'u
- 35 yaş üzerinde ise % 40'lara ulaşmaktadır

# OHSS



İndüksiyon yapılan olguların % 0.5-5'inde OHSS gelişir (Delvigne 2002, Aboulghar 2003).

## Defining ovarian reserve to better understand ovarian aging

Norbert Gleicher<sup>1,2,3\*</sup>, Andrea Weighofer<sup>4,5</sup>, David H. Barad<sup>1,5,6</sup>

Over rezervi tanımı çoğunlukla yanlış kullanılmakta

**over rezervi(OR)≠ total over rezervi(TOR)**

TOR=primordial foll+gelişmekte olan foll.

Fonksiyonel over rezervi (FOR)=gelişmekte olan folliküller

**DOR= azalmış fonksiyonel over rezervi**

# Over Reservi

**Over rezervi, overin fonksiyonel potansiyelini tanımlamak için kullanılır. Oositlerin sayısını ve bir dereceye kadar kalitesini yansıtır (1).**

**Azalmakta olan primordial follikül havuzunda olanları ifade eder.**

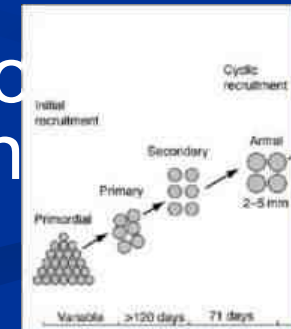
**Her bir oositin reproduktif potansiyelini ifade eder(2).**

1-Maheshwari A et al: RBM Online,18(5) ,717-734,2009

2-Broekmans FJ et al:Trends Endocrinol Metab 18:58-65 2007

# Over Rezervi

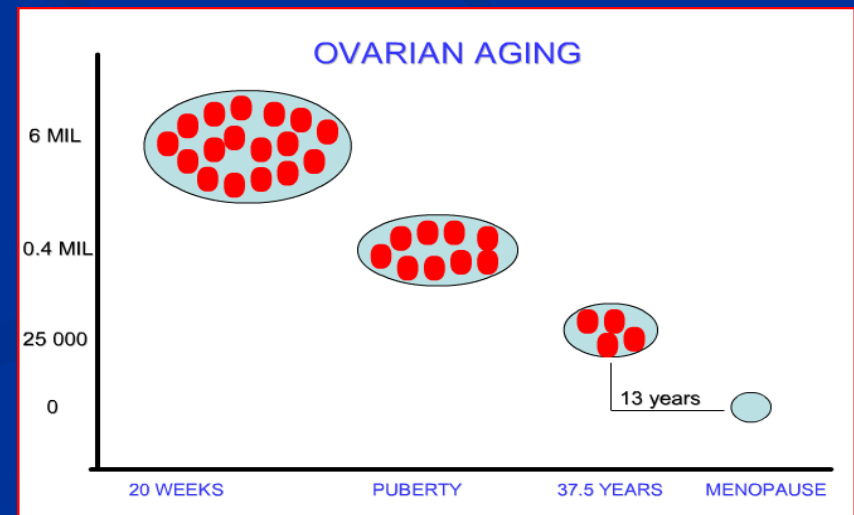
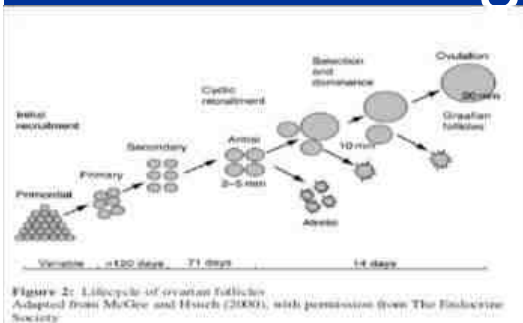
- Sessiz haldeki primordial folliküller (non-growing follicles NGF) 4 aya yakın maturasyon süreci sonrası matür follikül halini alırlar
- Genç overler bu anarşik recruitment döneminden siklik maturasyon dönemine dönüşümü iyi yaparlar.....
- Yaşlı overlerde dönüşümde disfonksiyon nedeniyle elde edilen oosit maturasyon evreleri daha asenkronundur.



## Defining ovarian reserve to better understand ovarian aging

Norbert Gleicher<sup>1,2,3\*</sup>, Andrea Weghofer<sup>1,4</sup>, David H. Barad<sup>1,5,6</sup>

- Kadının doğumdaki follikül havuzu ile menarştaki arasındaki fark genetik programlamaya bağlı değişmektedir (35 000-2 500 000 )
- Recruitment süreleri 100-7500 foll/ay gibi değişebilmektedir  
FMR1 genleri



## Defining ovarian reserve to better understand ovarian aging

Norbert Gleicher<sup>1,2,3\*</sup>, Andrea Weighofer<sup>4</sup>, David H Barad<sup>1,5,6</sup>



- Gerçek TOR= NGF  
(Büyümeyen primordial folliküller)  
NGF'yi ölçen test yoktur  
FSH, AMH, AFC büyümekte olan  
follikülleri  
gösterir.

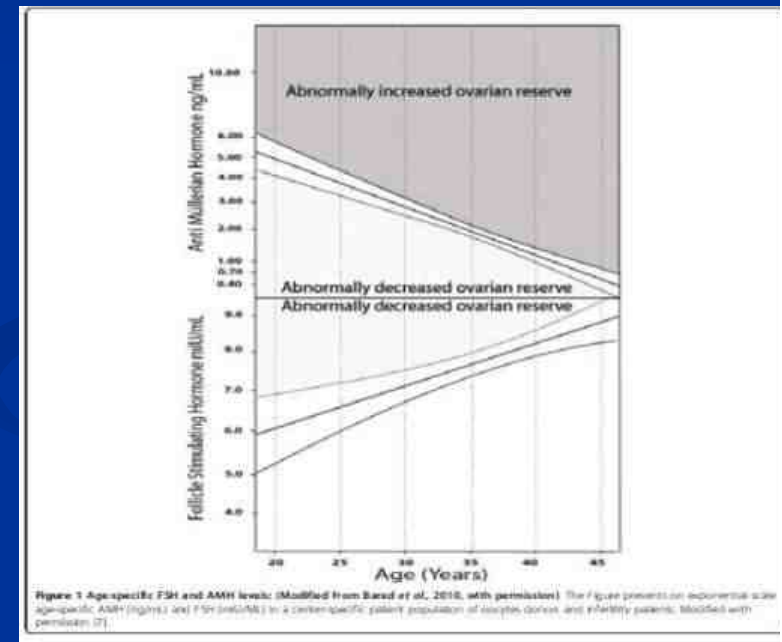
REVIEW

Open Access

# Defining ovarian reserve to better understand ovarian aging

Norbert Gleicher<sup>1,2,3\*</sup>, Andrea Weghofer<sup>1,4</sup>, David H Barad<sup>1,5,6</sup>

- Post-primordial  
folliküller+küçük  
folliküller.....  
...AMH,AFC
- Büyük gonadotropine  
hassas folliküller  
.....FSH



# Ovaryan rezervin değerlendirilmesinde ideal metod nasıl olmalı?

- Noninvaziv
- Güvenilir
- Tekrarlanabilir
- Ucuz
- Siklustan bağımsız olmalı

# Over Rezervi - Testler

## ■ Statik

- Yaş, Bazal 3. gün FSH (1988), E<sub>2</sub> (1995), FSH/LH (1996)
- Bazal 3. gün inhibin-B (1989)
- AMH (Anti Mulleryen Hormon)

## ■ Dinamik

- Klomifen sitrat testi (1987)
- GnRHa testi (1991) (GAST)
- Gn stimülasyon testi (1994) (EFORT)

## ■ Ultrasonografi

- Over hacmi
- Antral folikül sayısı
- Over stromasında ort. sistolik akım hızı (Doppler)

## ■ Over biyopsisi

## ■ Stimülasyona over cevabı

# Over Rezervi - Testler

## ■ Statik

- Yaş, Bazal 3. gün FSH (1988), E<sub>2</sub> (1995), FSH/LH (1996)
- Bazal 3. gün inhibin-B (1989)
- AMH (Anti Mulleryen Hormon)

## ■ Dinamik

- Klomifen sitrat testi (1987)
- GnRHa testi (1991) (GAST)
- Gn stimulasyon testi (1994) (EFORT)

## ■ Ultrasonografi

- Over hacmi
- Antral folikül sayısı
- Over stromasında ort. sistolik akım hızı (Doppler)

## ■ Over biyopsisi

## ■ Stimulasyona over cevabı

# Age and Fertility

*M.J. Faddy / Molecular and Cellular Endocrinology 163 (2000) 43–48*

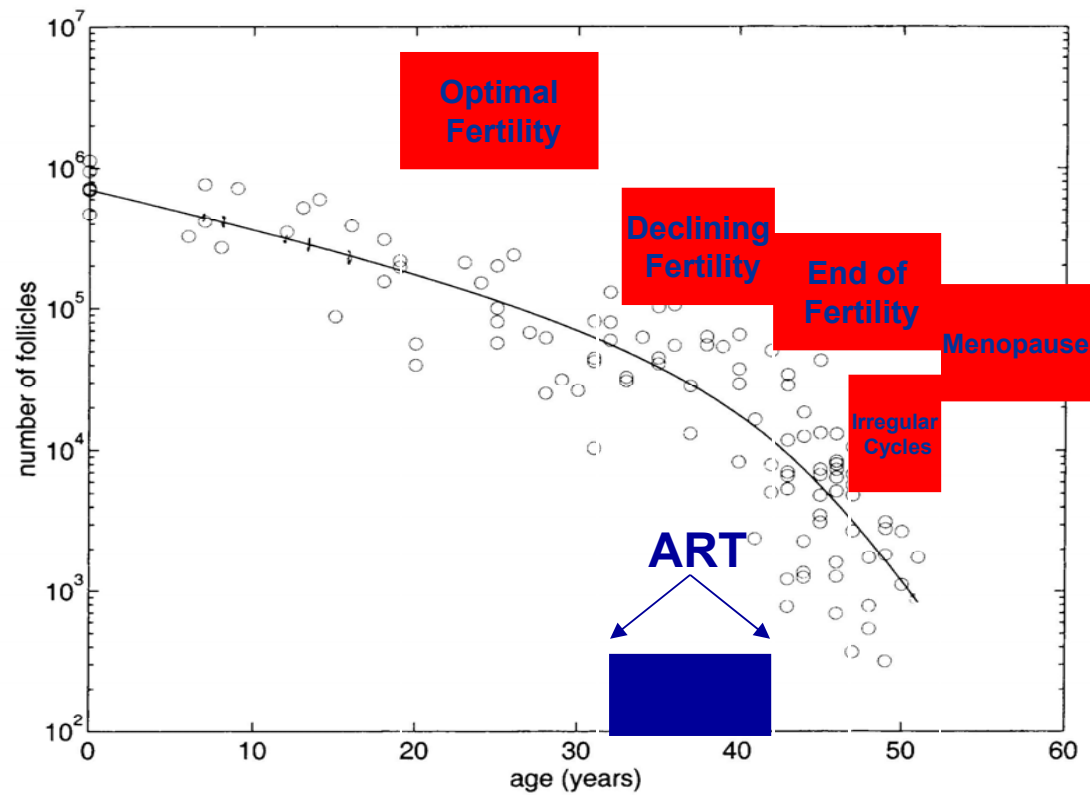
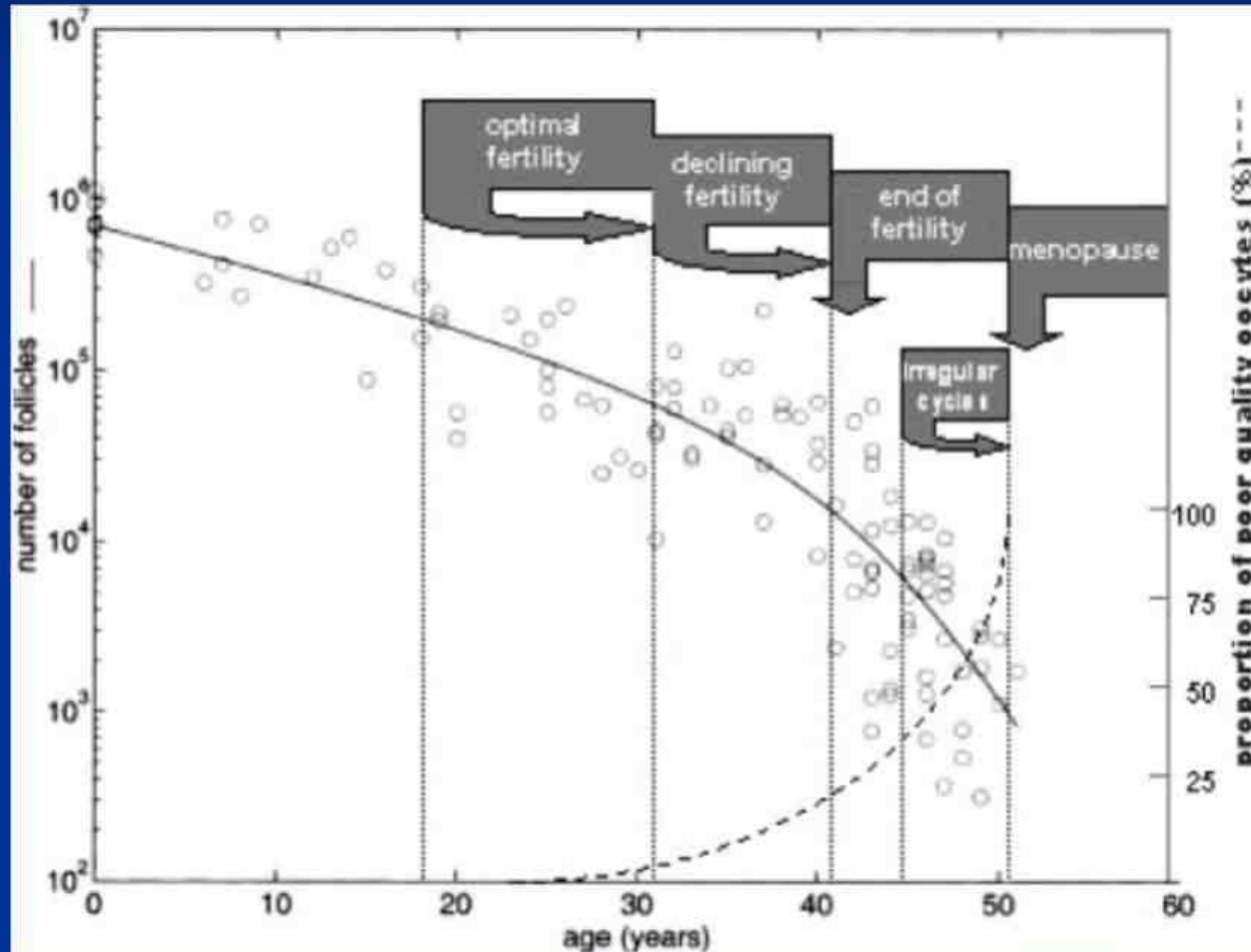
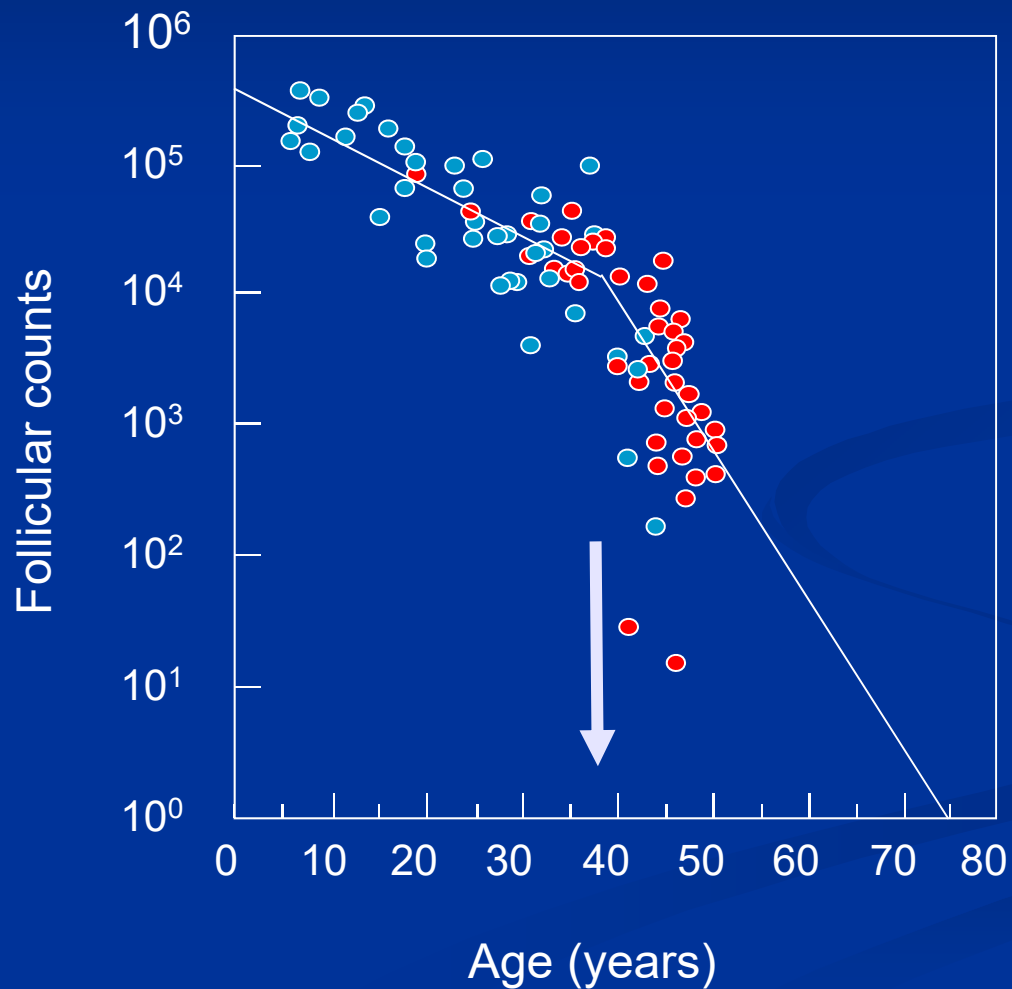


Fig. 2. Observed total follicle counts ( $\circ$ ) and decay curve (—) from Eq. (4).

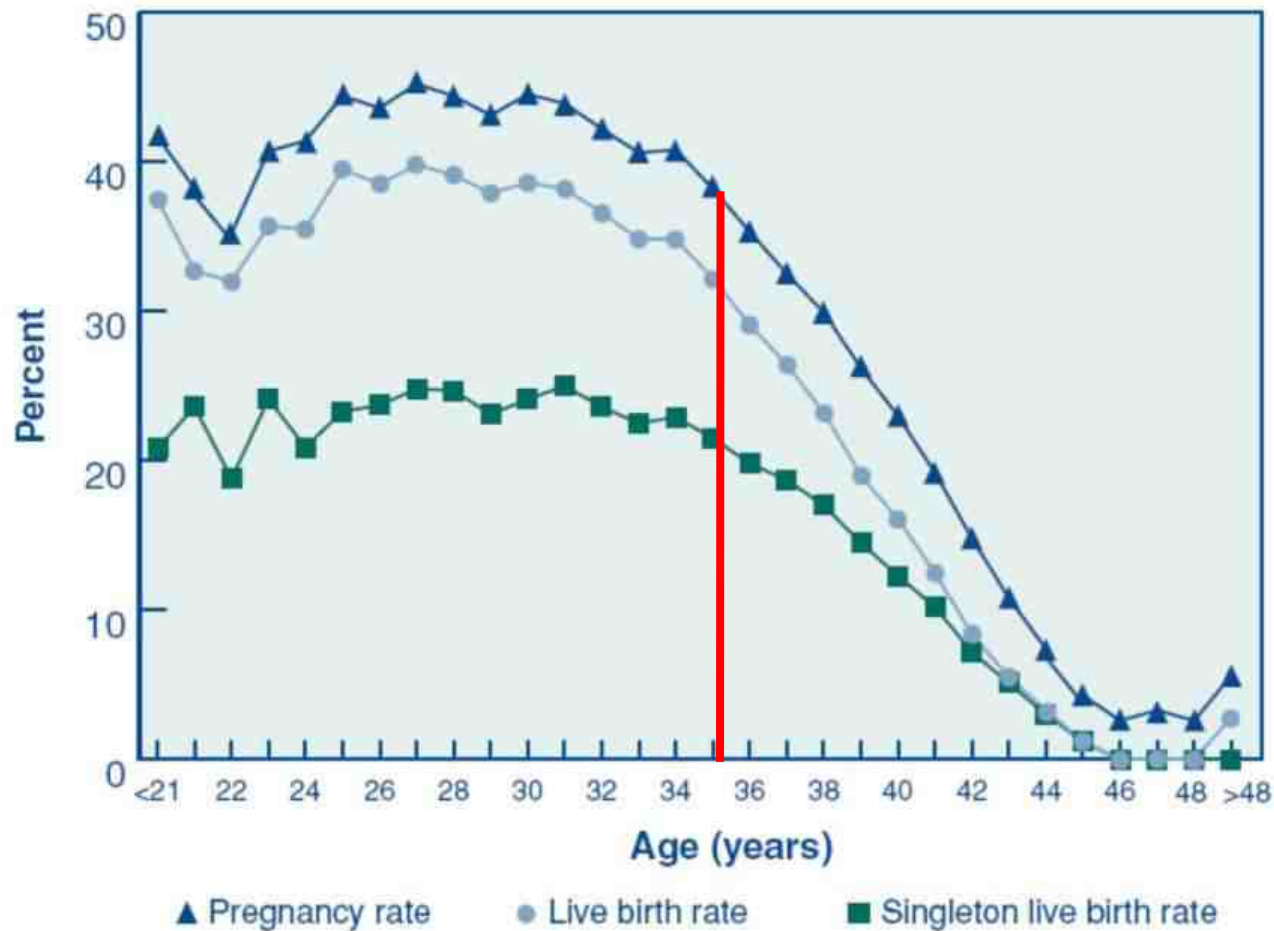
# Fertilitenin yaşla değişimi



# Over follikül populasyonunda 35 yaşından sonra keskin bir azalma olmaktadır



**Figure 12**  
**Pregnancy Rates, Live Birth Rates, and Singleton Live Birth Rates**  
**for ART Cycles Using Fresh Nondonor Eggs or Embryos,**  
**by Age of Woman,\* 2004**



\*For consistency, all rates are based on cycles started.

# Predictors for ovarian response in ART fall into three main categories

## ■ Clinical

- Age, cause of infertility, body mass index (BMI), Genetic (e.g. Templeton & Morris, 1998; Hohmann *et al.*, 2001; Salha *et al.*, 2001; Howles *et al* 2006, Simoni *et al* 2007)

## ■ Ultrasound

- Number of antral follicles (AFC), Doppler score (resistance), ovarian volume (e.g. Lass *et al.*, 1997; Fratterelli *et al.*, 2000; Popovic-Todorovic *et al.*, 2003; Hansen *et al.*, 2003; Scheffer *et al.*, 1999, 2003; Van Rooij, 2002; Bancsi, 2003, 2004; Seifer *et al* 2002; Hansen *et al* 2003; Muttukrishna *et al* 2005, Hendriks *et al*, 2005, 2007; Howles *et al* 2006; Kwee *et al* 2007)

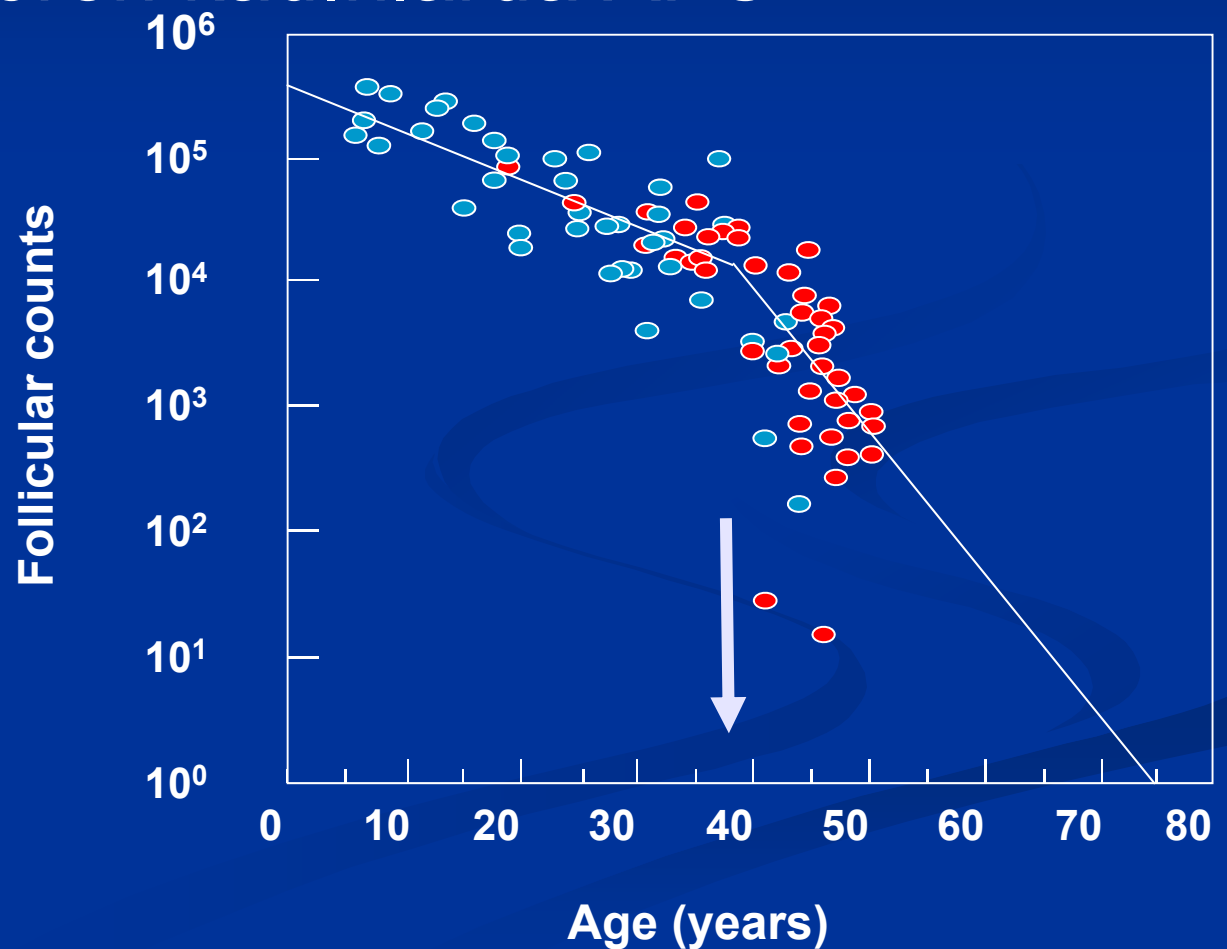
## ■ Hormone levels

- Basal FSH, inhibin B, oestradiol, anti-mullerian hormone (AMH)

(e.g. Toner *et al.*, 1991; Scott, 1989, 1996; Fratterelli *et al.*, 2000; Abdallah & Thum, 2004; Seifer, 2002; Rooij, 2002; Eldar-Geva, 2002; de Vet *et al* 2002; Fanchin, 2003; Bancsi, 2002, 2003, Akande *et al* 2002;Laven *et al* 2004;Hussein 2005; Howles *et al* 2006; Fleming *et al* 2006; Nelson *et al* 2007, 2009; Kevenaar *et al* 2007 a,b)

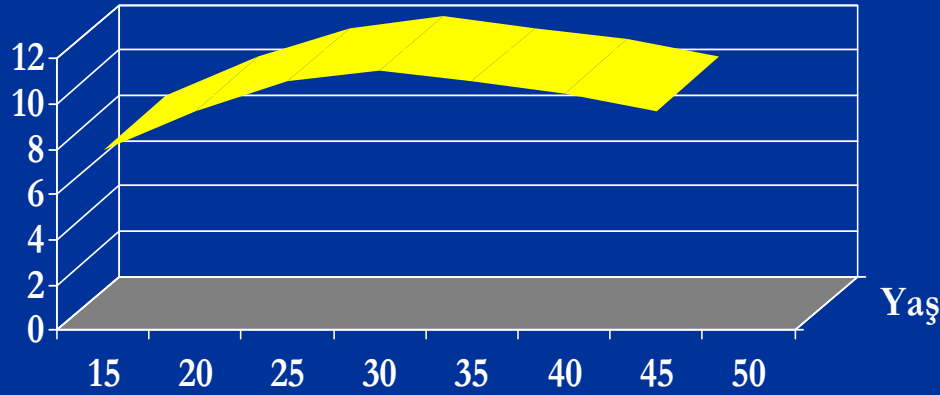
# Normal adet gören kadınlarda AFC

%2.4/yıl azalır

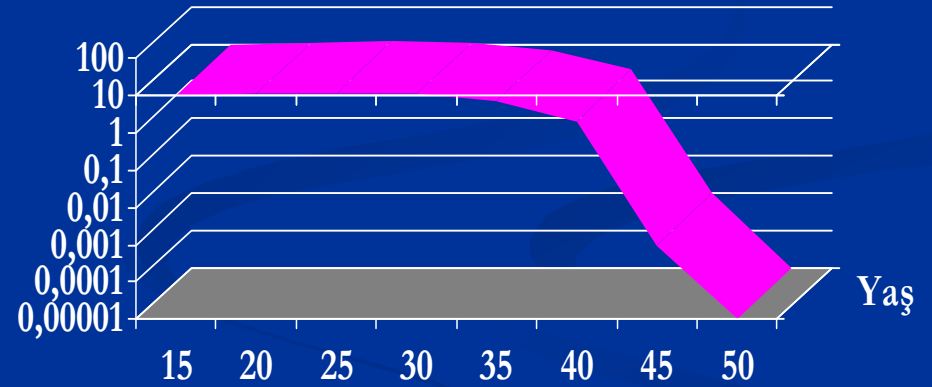


# Yaşa bağı ovulasyon ve gebelik

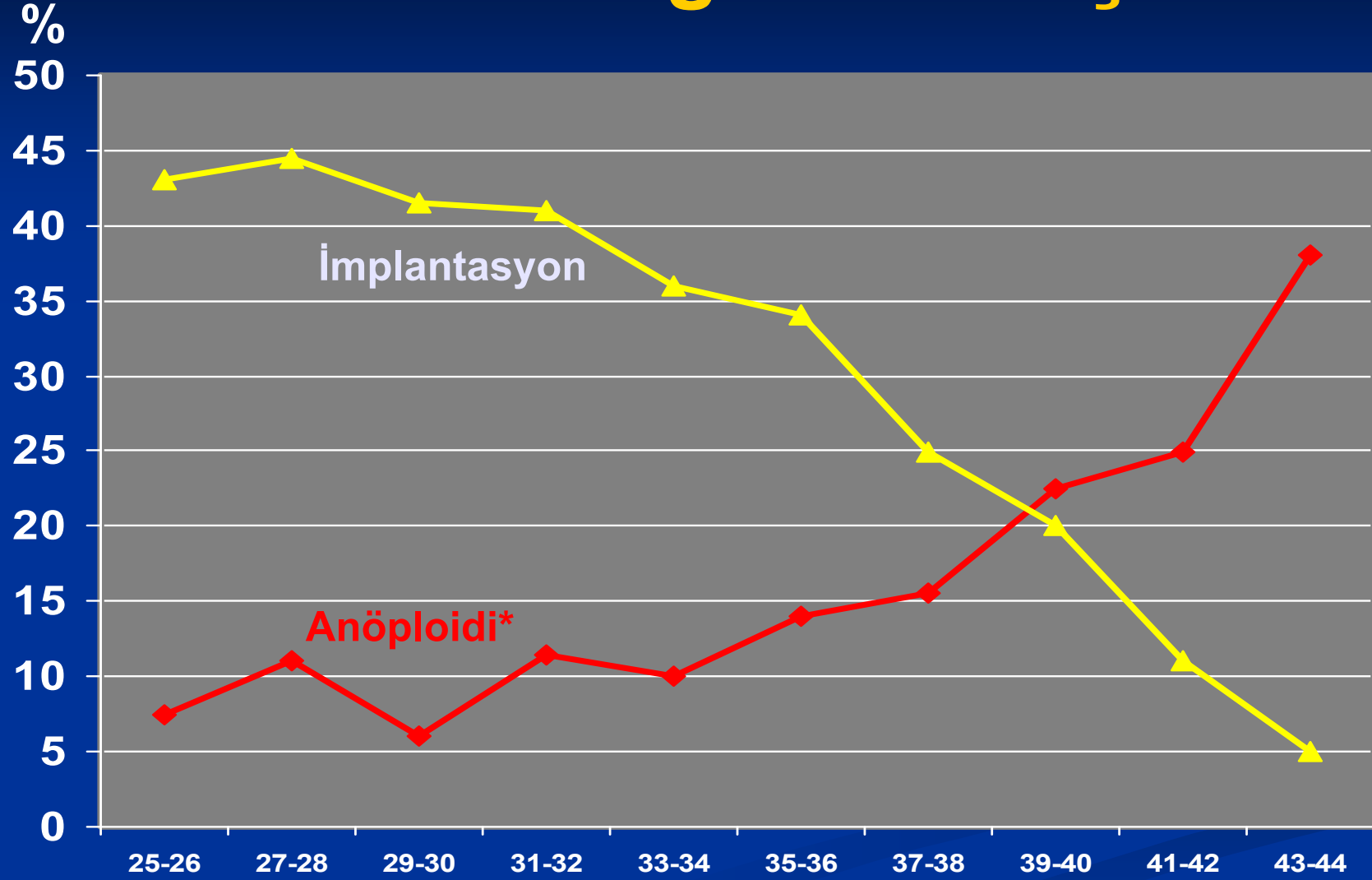
Ovulatuvar siklus/yıl



Fekundite

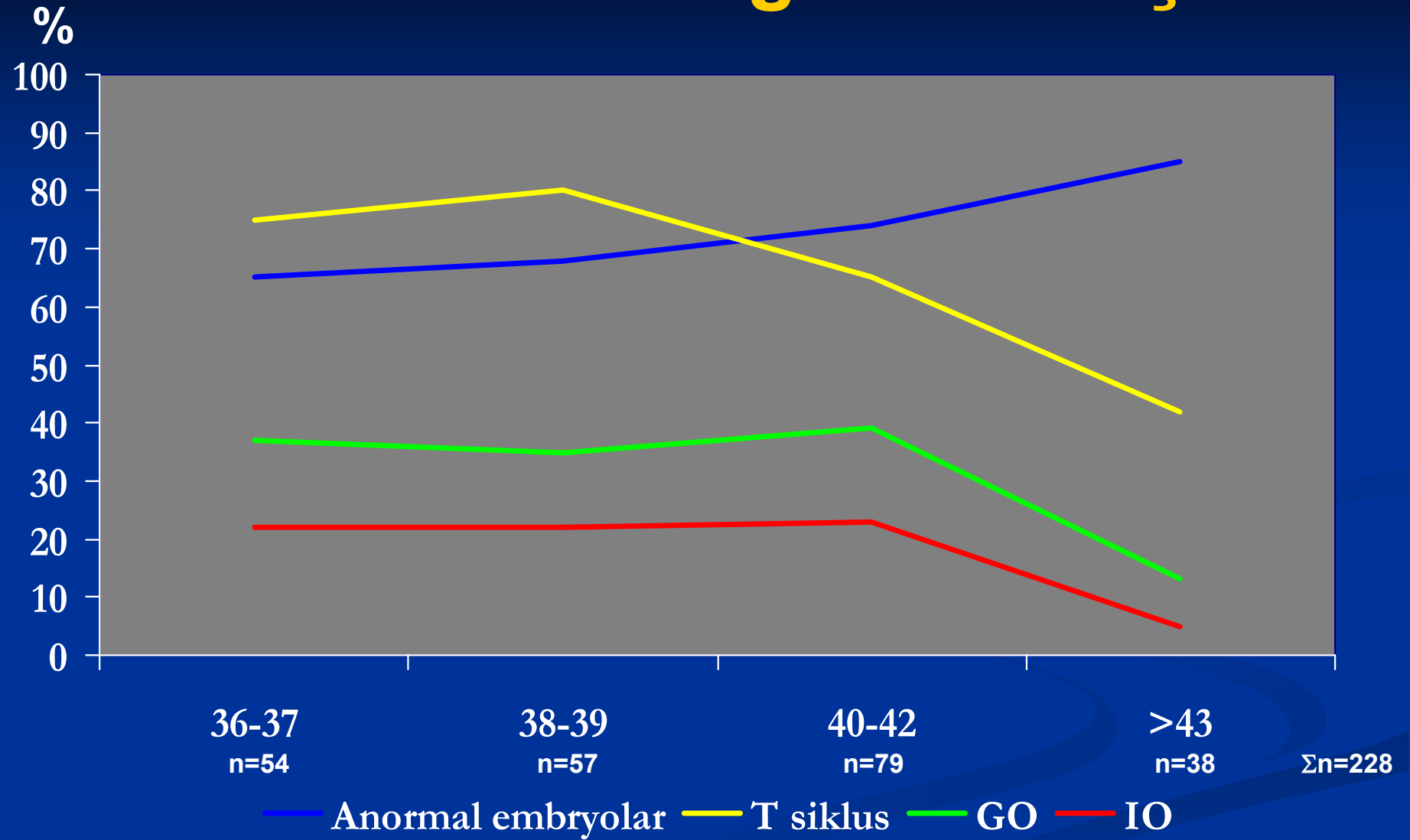


# PGT Bulguları - Yaş



\*XY, 13, 15, 16, 18, 21, 22 kr. için anöploidi olguları (Munne et al, 2003)

# PGT - FISH Bulguları - Yaş



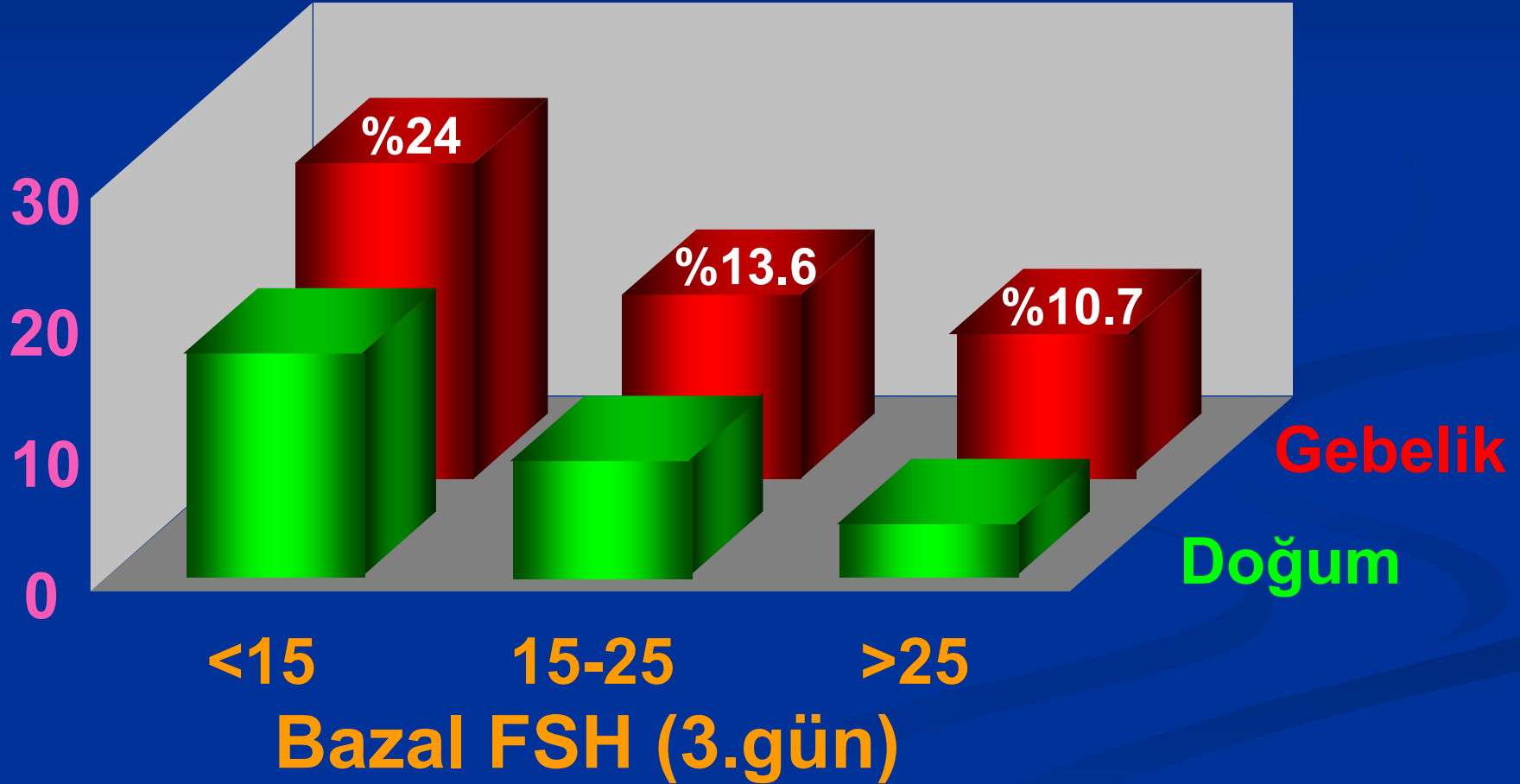
Gianaroli et al. RBM Online 2001

# Over rezervi - Yaş

	Piette 1990	Silber 1997	Hall 1999	Scott 1995
Uygulama	YÜT	YÜT	YÜT	Genel inf.
Siklus	5318	186	156	588
Eşik değeri	35	37	35	40
+LR	1.3	4.8	0.7	12.5

Yaş genel anlamda infertilite prognozunda önemlidir. Genel infertilite popülasyonunda 40 yaşın üzerinde “*LR=risk artışı*” yüksektir ve test olarak değeri taşır. YÜT lerinde ise değeri daha sınırlıdır

# Bazal FSH – gebelik (IVF)



## Bazal 3. gün FSH (n=3430)

Duyarlılık = % 8

Özgüllük = % 99

Pozitif prediktif değer = % 97

Negatif prediktif değer = % 17

# 3. gün FSH - İntersiklus değişkenlik

FSH düşse bile

Prognoz iyileşmemektedir

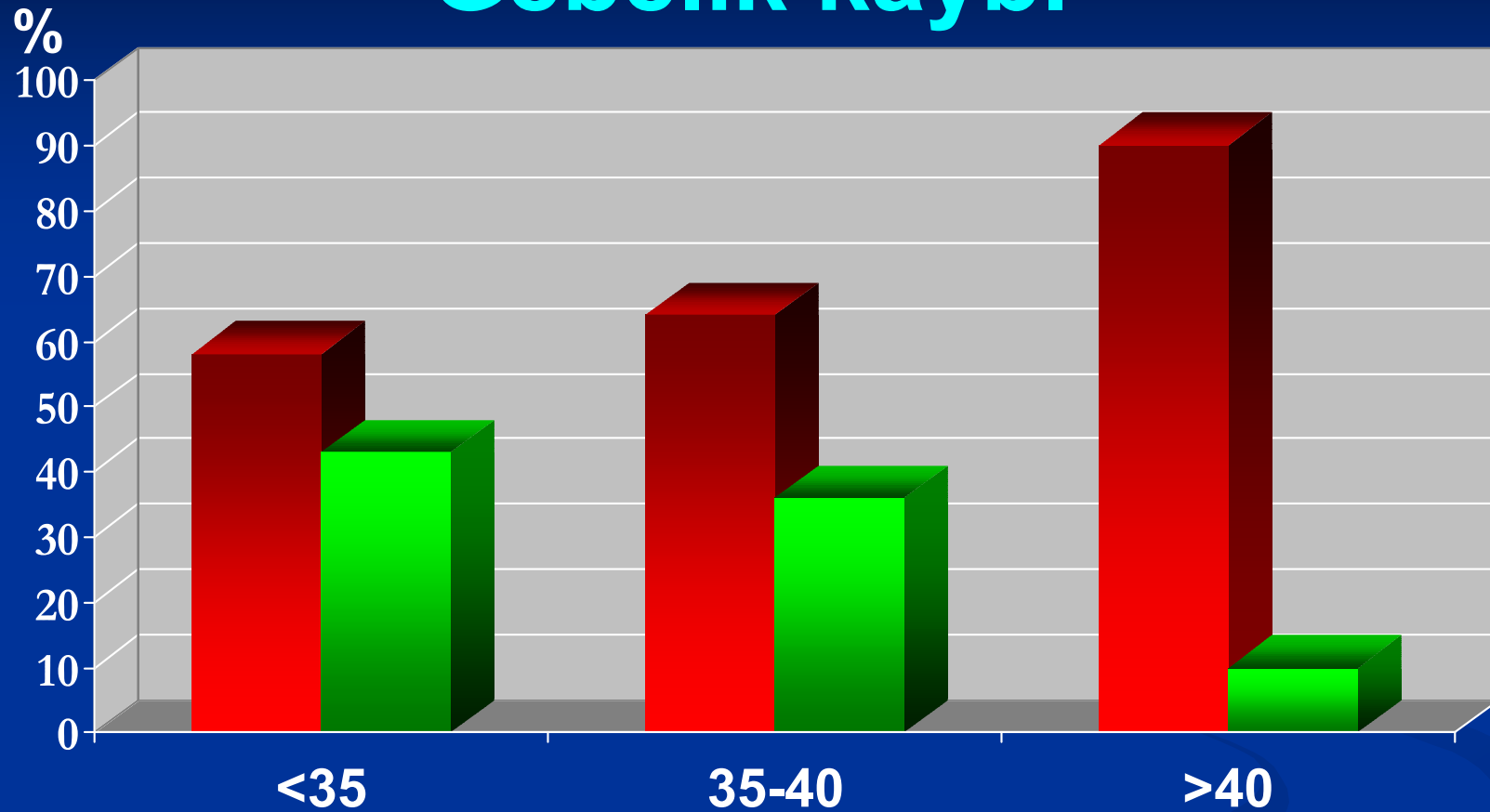
Scott et al. Fertil Steril 1990; 53: 297-302

Martin et al. Fertil Steril 1996; 65: 1238-40

Abdalla H, Thum MY. Hum Reprod 2006;21,171-174

# Azalmış over rezervi olguları

## Gebelik kaybı



■ Gebelik kaybı ■ Canlı doğum

FSH >14.2 IU/L

n=9.802 hasta

Levi et al. Fertil Steril 2001

**Yaş↑ = Oocyt kalitesi↓,  
FSH ↑ = Oocyt sayısı↓**

*Toner JP, Fertil Steril, 2003*

<b>*</b>	<b>%</b>	<b>Grup I (n=50)</b>	<b>Grup II (n=36)</b>	<b>p</b>
		<b>yaş≥41,FSH&lt;15</b>	<b>Yaş&lt;41,FSH≥15</b>	
	<b>Siklus iptal</b>	<b>8</b>	<b>31</b>	<b>&lt;0.01</b>
	<b>Impl. Oranı</b>	<b>11</b>	<b>34</b>	<b>0.003</b>
	<b>Geb. Oranı / s.</b>	<b>10</b>	<b>25</b>	<b>0.08</b>
	<b>Geb. Oranı / ET</b>	<b>13</b>	<b>40</b>	<b>0.01</b>

*Van Rooij IA\*, Fertil Steril 79: 482, 2003*

# FSH reseptor polimorfizmi

## Asn680Ser

- FSH reseptöründe 680. pozisyonundaki asparagin yerine serin gelmiştir.
- Bu FSH reseptörü daha az aktiftir.
- Buna bağlı olarak da FSH düzeyi yükselir → yanlış yorumlama...

Lambalk CB, Benjamins T, Harms P, van Montfrans JM, Gromoll J, Simoni M. Association of basal follicle stimulating hormone (FSH) levels with FSH receptor variants in subfertile women with normal menstrual cycle: implications for ovarian sensitivity to FSH [abstract]. In: Proceedings of the 2002 ASRM Annual Meeting, Seattle, Washington. Fertil Steril 2002;78(Suppl 1):S107.

# Bazal FSH - Sonuç

- Basit, ucuz
- Ovulasyon indüksiyonu ve YÜT uygulamalarında spesifitesi yüksek, sensitivitesi düşük.
- Pozitif belirleyicilik değeri yüksek
- Spontan ovulatuar siklularda prediktif değeri ile ilgili veri yok. Ovulatuar siklularda daha değersiz
- Yaş → Yumurta kalitesi
- bFSH → Yumurta sayısı

Barnhart K and OsheroﬀJ, F&S 1999; 72: 8; Lambalk CB, F&S 2003; 79: 489

## Bazal 3. gün E<sub>2</sub>

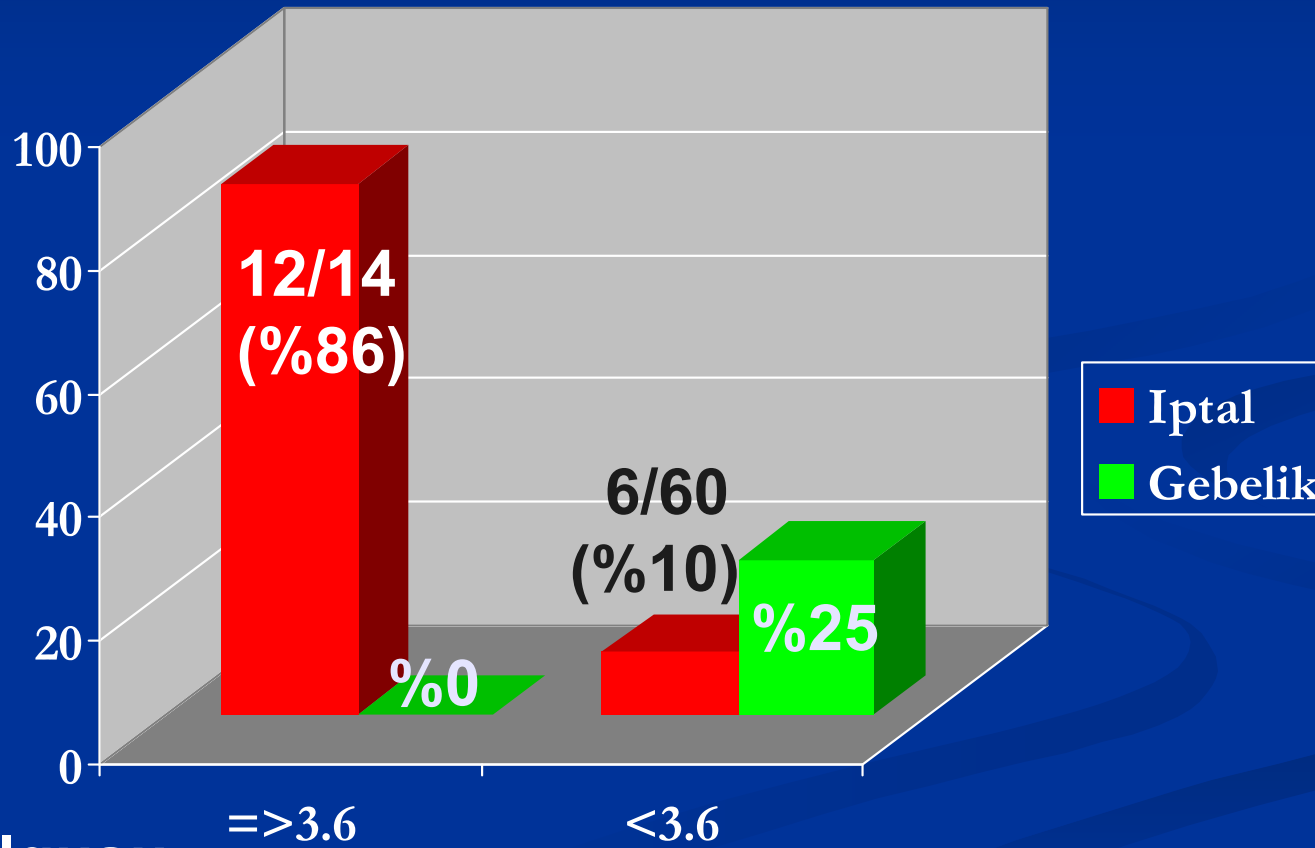
- Yüksek E<sub>2</sub>, FSH'ı baskılayabilir
- Tek başına over yanıtını ve gebeliği öngörebilir (**>80 pg/ml**)
  - Smotrich et al. Fertil Steril 1995; 64: 1136-40
  - Scott et al-1997
  - Buyalos et al. Fertil Steril 1997; 68: 272-7
- Bazal FSH'a ilave katkısı olmaz (**<45 pg/ml**)
  - Licciardi et al. Fertil Steril 1995; 64: 991-4

# Bazal FSH ve E<sub>2</sub>'e göre gebelik oranları (≥38y, n=101, 324 siklüs, OI+IUI)

E <sub>2</sub> (pg/ml)	FSH (mIU/mL)	n	Canlı doğum/siklus%
≤ 80	≤ 13	79	10.1
>80	≤ 13	12	0
≤ 80	>13	7	0
>80	>13	3	0

# Over cevabının belirlenmesinde 3.gün FSH/LH oranı

Bazal FSH yükselmeden, FSH/LH oranı yükselebilir !!!



74 IVF olgusu,  
normal bazal FSH ve  $E_2$

Mukherjee T, 1996

# FSH, LH tayini

- Glikoprotein hormon izoformlarındaki farklılıklar ilave problem yaratır
- Kullanılan referans örnekleri göz önünde bulundurulmalıdır
- Farklı laboratuvar sonuçlarının oransal dönüşümleri her zaman doğru olmayabilir
- Her klinik kendi laboratuvarındada kendi eşik değerlerini bulmalıdır

# Farklı kitlerde farklı FSH düzeyleri 2002

Comparison of several commonly available FSH assays.

FSH assay	FSH level (IU/L) <sup>a</sup>
Abbott AxSYM (Abbott Park, IL)	12.5
Bayer ADVIA Centaur (Tarrytown, NY)	15.7
Biomerieux VIDAS (Marcy l'Etoile, France)	15.5
DPC Immulite (Los Angeles, CA)	12.7
DPC Immulite 2000 (Los Angeles, CA)	12.3
Roche Elecsys/E170 (Indianapolis, IN)	13.4
Vitros Eci (Rochester, NY)	11.2

<sup>a</sup> Values are deduced from the evaluation of assays by the College of American Pathologists \*

*van Rooij. High age or high FSH and IVF outcome. Fertil Steril 2003.*

\* College of American Pathologists. Surveys 2002 Y-A ligands, participant summary report. Northfield (IL): College of American Pathologists: 2002:4.

## D(3) FSH - Özet

- Yüksek FSH değerleri iptal oranlarında artma, az oocyt, az embryo, düşük gebelik oranları,
- Hafif- orta FSH yükselmesi (10-20) gençlerde iyice gebelik oranları, ileri yaşlarda azalan gebelik oranları,
- Yüksek FSH (>20) ileri yaşlılarda pratikte 0 gebelik oranları
- Gençlerde yüksek FSH'a rağmen canlı doğumlar olası

# İnhibin

- Dimerik peptid;  $\alpha$  ve  $\beta$  subünitler
- $\beta_A$ -subünit = inhibin A  
Dominan folikül salgılar. Geç foliküler fazda, östradiol artışından sonra artar. Folikül matürasyonunun göstergesidir. Yaşlı kadınlardaki dominant folikül daha az granuloza hücresi içerdiği için inhibin A düşer
- $\beta_B$ -subünit = inhibin B  
Gelişmekte olan foliküllerce, mid-foliküler fazda salgılanır. Bu nedenle gelişmekte olan foliküller hakkında fikir verir.

# 3.gün İnhibin-B düzeyine göre IVF sonuçları

İnhibin-B (pg/ml)

	< 45	≥45	p
Siklus sayısı	42	136	
Yaş	35.4 ± 0.6	34.8 ± 0.4	AD
Bazal FSH (mIU/ml)	8.1	6.9	<0.02
Bazal E <sub>2</sub> (pg/ml)	19.6	23.3	AD
Gonadotropin amp.	62.1 ± 3.9	42.8 ± 1.5	<0.0001
Stimülasyon süresi (g)	11.2 ± 0.3	10.1 ± 0.1	<0.0001
hCG günü E <sub>2</sub> (pg/ml)	1637	2322	<0.0001
Oosit / hasta	8 ± 1	12 ± 1	<0.0002
Transfer edilen embriyo	2.6 ±0.3	3.3 ± 0.1	<0.02
Siklus iptali (%)	19	5	0.009
Klinik gebelik / siklus (%)	7	26	0.009
Abortus (%)	33	3	<0.0001

# İnhibin B/Gebelik sonuçları

- Foliküler faz inhibin B sonuçları IVF sikluslarında gebelik oranları ile iyi korelasyon göstermiyor.

Urbancsek J et al FS 2005,83:2;341-348

Hall JE et al.HR 1999,14:2 409-415

## Inhibin B

- Assay variabilitesi yüksek
- Cut-off değerleri net deęil
- Az alıřma- vaka sayıları dūřuk
- Değeri D3 FSH dan daha az ?

→ Rutinde kullanım için erken

## Over rezervi

### Serumda Anti-Mülleryen Hormon (AMH) (3. gün)

- TGF- $\beta$  ailesindedir
- Erkekde Müller kanalı regresyonunu sağlar
- Kadınlarda foliküllerde granuloza hücrelerinde yapılır.
- Sadece gelişmekte (preantral ve küçük antral) olan foliküllerin granuloza hücrelerinde sentezlendiğinden, kalitatif ve kantitatif over rezervi hakkında fikir verebileceği üzerinde durulmuştur. Artan yaşla azalmaktadır

# AMH

- Küçük folliküllerin granuloza hücrelerinden salgılanır
- FSH'dan bağımsızdır
- Değişik durumlarda stabildir: **Avantaj**
  - OKS
  - Gebelik
  - Siklus günü

# Anti-Müllerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception

Scott M. Nelson<sup>1,2</sup>, Robin W. Yates<sup>2</sup>, Helen Lyall<sup>2</sup>, Maybeth Jamieson<sup>2</sup>, Isabel Traynor<sup>2</sup>, Marco Gaudoin<sup>3</sup>, Paul Mitchell<sup>3</sup>, Pat Ambrose<sup>3</sup>, and Richard Fleming<sup>1,3,4</sup>

**Table 1** Deployment of GnRH analogues and doses of follicle stimulating hormone in the groups categorized by anti-Müllerian hormone in the two centres

AMH group (pmol/l)	Centre 1		Centre 2	
	FSH daily dose	GnRH analogue	FSH daily dose	GnRH analogue
< 1.0	375	Antagonist	(Modified natural cycle)	(Antagonist)
1.0 to <5	375	Agonist	300	Antagonist
5.0 to <15	225	Agonist	225	Agonist
≥ 15.0	150	Agonist	150	Antagonist

AMH, anti-Müllerian hormone; FSH, follicle stimulating hormone.

- Women with a 'normal' AMH (5 to ,15 pmol/l) treated with a long GnRH-agonist protocol (both centres) showed a low incidence of excess response (0%) and poor response (0%).
- In women with 'high' AMH (>15 pmol/l), the antagonist protocol eliminated the need for all cryopreservation of embryos due to excess response (P , 0.001) and showed a higher fresh cycle clinical pregnancy rate than agonist cycles [OR 4.40 (95% CI 1.95–9.93), P , 0.001].

# Over rezervi

## Serumda Anti-Mülleryen Hormon (AMH) (3. gün); 130 IVF hastası

*“Kötü cevabi”* belirlemede, tek değişkenli

analiz	OR [%95 CI]	ROC (AUC)*
AFC (/folikül)	0.70 [0.61-0.81]	0.86
<b>AMH (/0.1µg/mL)</b>	<b>0.82 [0.75-0.90]</b>	<b>0.85</b>
FSH (/mIU/mL)	1.41 [1.22-1.63]	0.83
Inhibin-B (/ng/L)	0.98 [0.97-0.99]	0.74
E <sub>2</sub> (pmol/L)	1.00 [1.00-1.01]	0.52

*Kötü cevap= iptal veya <5 oosit*

\*ROC: Receiver Operator Characteristics Curve; AUC: Area Under Curve

Van Rooij IA, et al HJum Reprod 2002, 17: 3065-71

# AMH dan IVF te nasıl yararlanılabılır?

- Ovaryan rezerv belirteci
- Ovaryan yanıt belirteci
- OHSS tahmini
- IVF de gebelik sonucu belirteci
- PCOS tanı / tedaviye yanıt

# AMH

AMH is a member of transforming growth factor B family

Is produced in the granulosa cells of preantral and small antral follicle (up to 4mm)

Is a direct marker of the primordial follicle pool

AMH is almost undetectable at birth, after birth, peaks in late puberty, (Kini 2010)

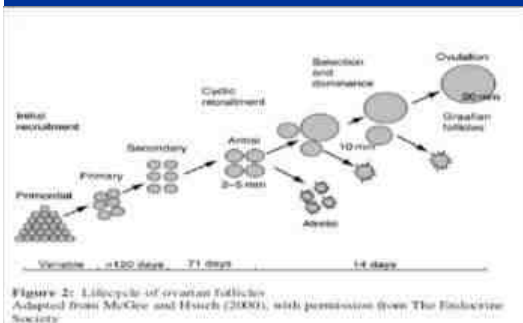
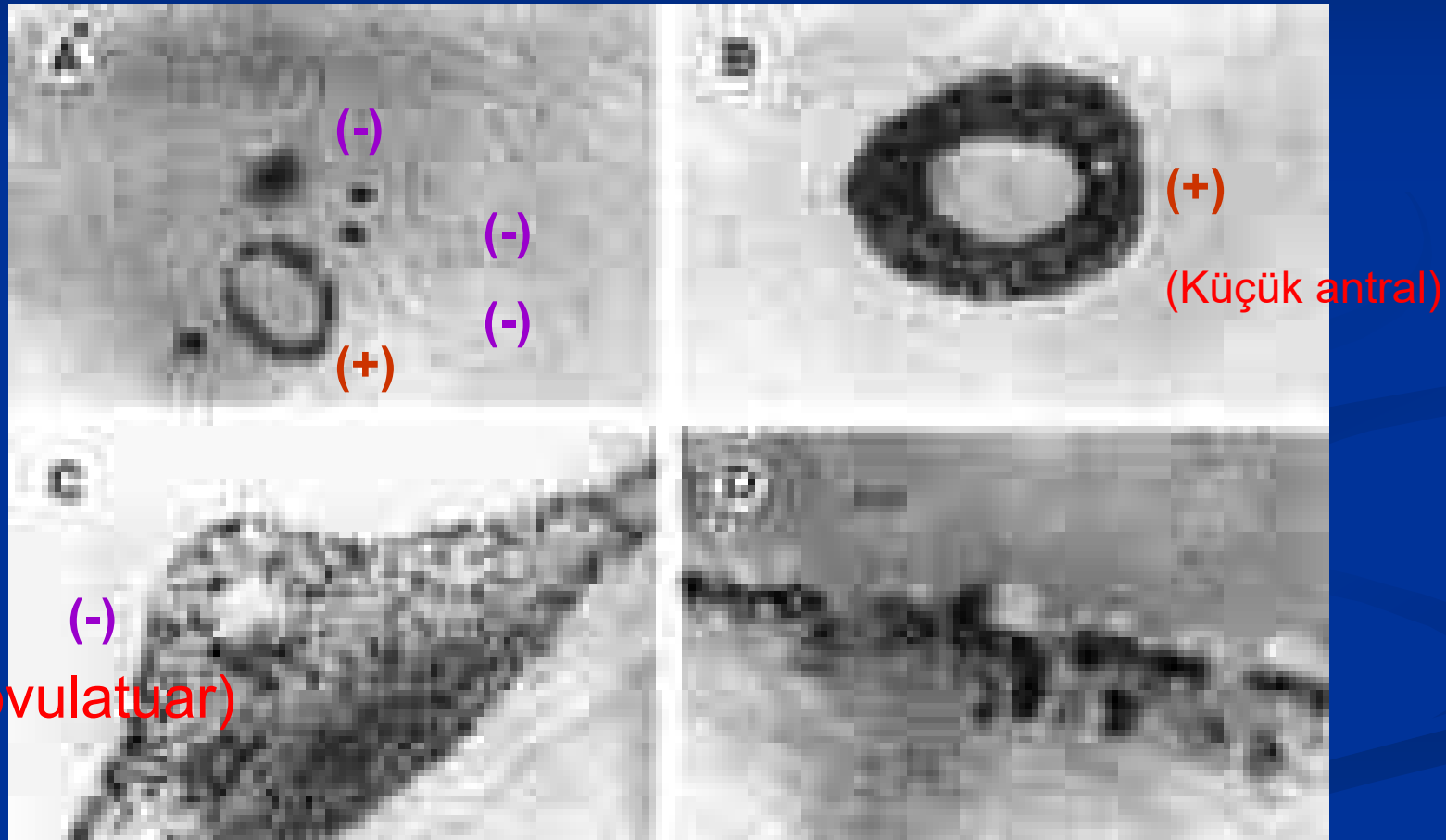


Figure 2: Lifespan of ovarian follicles. Adapted from McGee and Hurch (2000), with permission from The Embryonic Society.

# AMH(+) Folliküller

(Primordial ve preantral)



(Rey et al, Human Pathology, 31, 1202-8, 2000)

# **Anti-Müllerian Hormone (AMH)**

**Produced by the granulosa cells of follicles 2-6 mm**

- Decreases the sensitivity of antral follicles to FSH**
- Is a direct marker of the primordial ovarian follicle pool**
- Is highly reproducible (cycle-to-cycle consistency)**
- Correlates significantly with the response to gonadotrophins**

Serum AMH düzeyleri siklus boyunca sabit değildir.

Erken luteal fazda hızla düşer, KOH sırasında giderek düşer

Streuli 2009,Kini 2010

- Yüksek AMH düzeyleri yüksek IR ve PR ile koreledir.
- 0.75 veya 0.5ng/ml cut-of değerleri düşük cevabı öngörmeye %80-85 prediktivdir. (Marca 2007)
- AMH >2.7ng/ml iyi oosit kalitesini gösterir (Marca 2007, Silberstein 2006)

# Prediction of high ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation: anti-Müllerian hormone versus small antral follicle count (2–6 mm)

J Assist Reprod Genet (2009) 26:319–325  
DOI 10.1007/s10815-009-9319-5

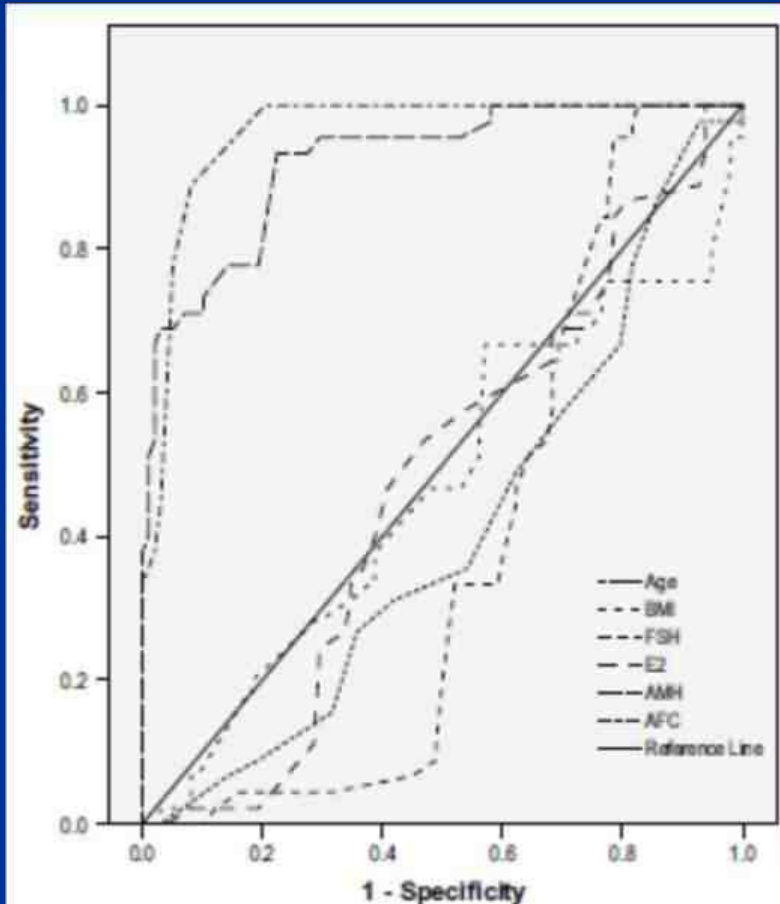


Fig. 1 Comparison of predictive values for ovarian high response using the ROC curve analysis

- AMH >7ng/ml OHSS açısından risk (Marca 2007)
- AFC 14 > .82 sensitivite ve 0.89 spesifite ile hiper cevabı öngörür (Kwee 2007)

## Age-related normograms of serum antimüllerian hormone levels in a population of infertile women: a multicenter study

Benny Almog, M.D.,<sup>a</sup> Fady Shehata, M.D.,<sup>a</sup> Sani Saltsa, Ph.D.,<sup>b</sup> Hananel Holtzer, M.D.,<sup>a</sup> Einat Shalom-Paz, M.D.,<sup>a</sup> Antonio La Marca, M.D., Ph.D.,<sup>c</sup> Sheanthi Muttukrishna, Ph.D.,<sup>d</sup> Andrew Blazar, M.D.,<sup>e</sup> Richard Hackett, M.S.,<sup>c</sup> Scott M. Nelson, Ph.D.,<sup>f</sup> Joao Sabino Cunha-Filho, Ph.D.,<sup>g</sup> Talia Eldar-Geva, M.D.,<sup>h</sup> Ehud J. Margulioth, M.D.,<sup>h</sup> Nick Raine-Fenning, Ph.D.,<sup>i</sup> Kannamannadiar Jayaprakashan, Ph.D.,<sup>j</sup> Myvawwy McIlveen, B.Med.,<sup>1</sup> Dorothea Wunder, M.D.,<sup>k</sup> Thomas Freour, Ph.D.,<sup>1</sup> Luciano G. Nardo, M.D.,<sup>m</sup> Juan Balasch, M.D.,<sup>n</sup> Joana Peñarrubia, M.D.,<sup>n</sup> Jesper Smeenk, M.D.,<sup>o</sup> Christian Gnott, M.D.,<sup>p</sup> Erhard Godehardt, M.D.,<sup>p</sup> Tsung-Hsien Lee, M.D.,<sup>q</sup> Maw-Sheng Lee, M.D.,<sup>q</sup> Ishai Levin, M.D.,<sup>r</sup> Ronni Gamcu, M.D., Ph.D.,<sup>s</sup> and Tugay Tulandi, M.D.<sup>t</sup>

TABLE 2

Serum AMH and baseline FSH levels and AFC among women of different age groups.

Parameter	24–33 y	34–38 y	> 39 y	P value (95% CI) <sup>a</sup>	P value (95% CI) <sup>b</sup>
AMH level (ng/mL) <sup>c</sup>	2.1 (1.1–3.4)	1.6 (0.8–2.9)	1.1 (0.5–2.3)	< .001 (0.2–0.5)	< .001 (0.2–0.5)
FSH level (IU/L) <sup>c</sup>	6.9 (5.5–8.3)	7.4 (6–9.4)	7.9 (6.2–10.6)	< .01 (0.4–0.9)	< .02 (0.2–0.8)
AFC <sup>d</sup>	11 (8–16)	10 (6–13)	7 (4–11)	.001 (1–3)	< .001 (2–3)

Note: CI – confidence interval.

<sup>a</sup> Age 24–33 y vs. age 34–38 y.

<sup>b</sup> Age 34–38 y vs. age >39 y.

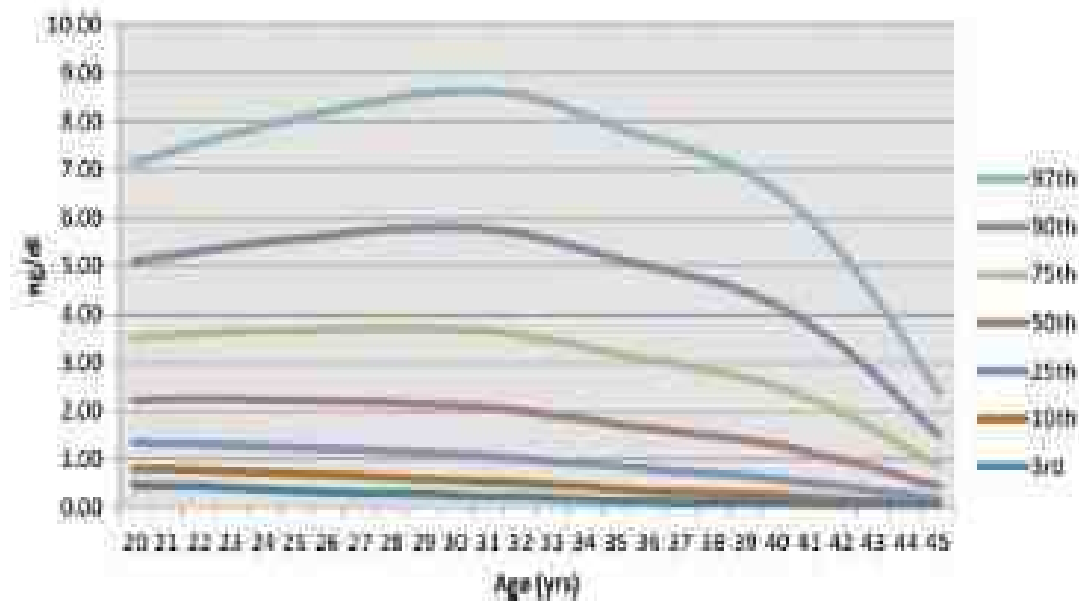
<sup>c</sup> Median (interquartile range).

Almog. Age-related normograms for antimüllerian hormone. *Fertil Steril* 2011.

# Infertil Olgularda Yaşa Göre AMH Nomogramı

FIGURE 1

Correlation between the 3rd, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 97th percentiles of serum AMH level and age.



Albayrak, Age-related nomogram for anti-Müllerian hormone. Fertil Steril 2011.

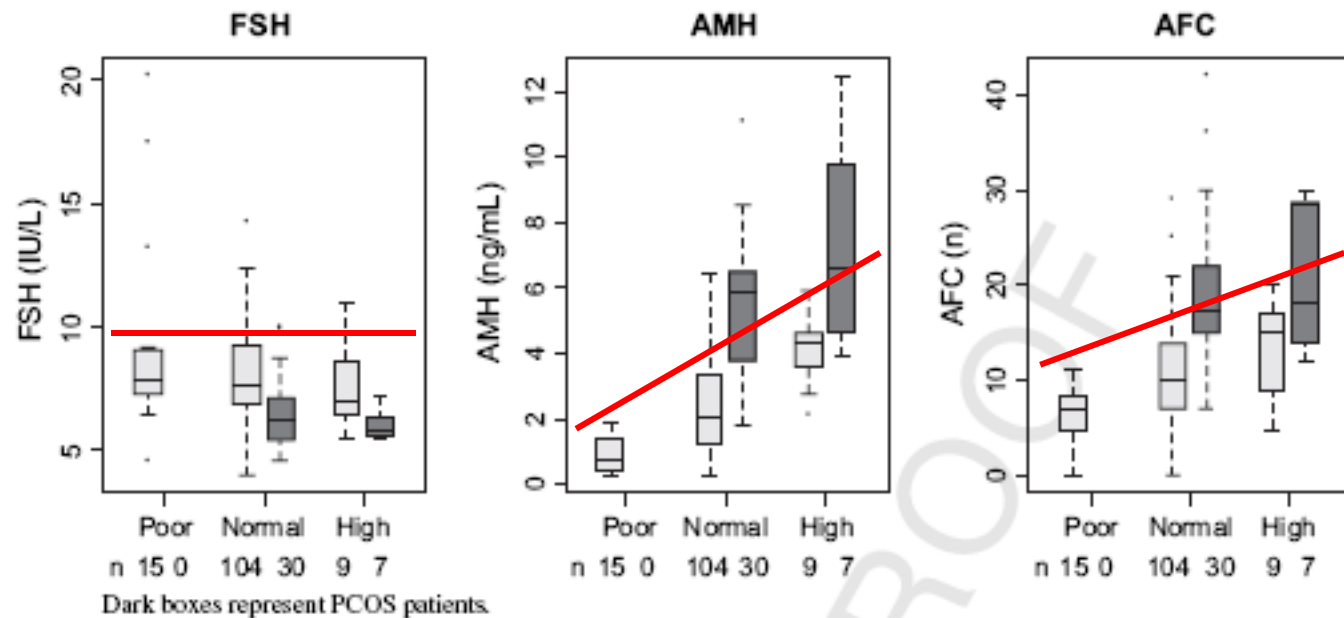
## Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization

*Luciano G. Nardo, M.D.,<sup>a</sup> Tarek A. Gelbaya, M.D.,<sup>a</sup> Hannah Wilkinson, MB.ChB.,<sup>a</sup>  
Stephen A. Roberts, Ph.D.,<sup>b</sup> Allen Yates, Ph.D.,<sup>c</sup> Phil Pemberton, B.A.,<sup>c</sup> and Ian Laing, Ph.D.<sup>c</sup>*

**Conclusion(s):** Circulating AMH has the ability to predict excessive and poor response to stimulation with exogenous gonadotrophins. Overall, this biomarker is superior to basal FSH and AFC, and has the potential to be incorporated in to work-up protocols to predict patient's ovarian response to treatment and to individualize strategies aiming at reducing the cancellation rate and the iatrogenic complications of COH. (Fertil Steril® 2008;■:■-■. ©2008 by American Society for Reproductive Medicine.)

**FIGURE 1**

Box-and-whisker plots for baseline FSH, AMH, and AFC in poor, normal, and high-responder women. Dark boxes represent PCOS patients.



*Nardo. Anti-Müllerian hormone and COH response. Fertil Steril 2008.*

## Anti-Müllerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception

Scott M. Nelson<sup>1,2</sup>, Robin W. Yates<sup>2</sup>, Helen Lyall<sup>2</sup>, Maybeth Jamieson<sup>2</sup>, Isabel Traynor<sup>2</sup>, Marco Gaudoin<sup>3</sup>, Paul Mitchell<sup>3</sup>, Pat Ambrose<sup>3</sup>, and Richard Fleming<sup>1,3,4</sup>

**Table 1** Deployment of GnRH analogues and doses of follicle stimulating hormone in the groups categorized by anti-Müllerian hormone in the two centres

AMH group (pmol/l)	Centre 1		Centre 2	
	FSH daily dose	GnRH analogue	FSH daily dose	GnRH analogue
< 1.0	375	Antagonist	(Modified natural cycle)	(Antagonist)
1.0 to <5	375	Agonist	300	Antagonist
5.0 to <15	225	Agonist	225	Agonist
≥ 15.0	150	Agonist	150	Antagonist

AMH, anti-Müllerian hormone; FSH, follicle stimulating hormone.

- Women with a 'normal' AMH (5 to ,15 pmol/l) treated with a long GnRH-agonist protocol (both centres) showed a low incidence of excess response (0%) and poor response (0%).
- In women with 'high' AMH (>15 pmol/l), the antagonist protocol eliminated the need for all cryopreservation of embryos due to excess response (P , 0.001) and showed a higher fresh cycle clinical pregnancy rate than agonist cycles [OR 4.40 (95% CI 1.95–9.93), P , 0.001].

# Anti-mullerian hormone and cumulative pregnancy outcome in in-vitro fertilization

Suresh Kini · H. W. Raymond Li · Dave Morrell ·  
Sue Pickering · K. Joo Thong

Received: 4 March 2010 / Accepted: 27 April 2010

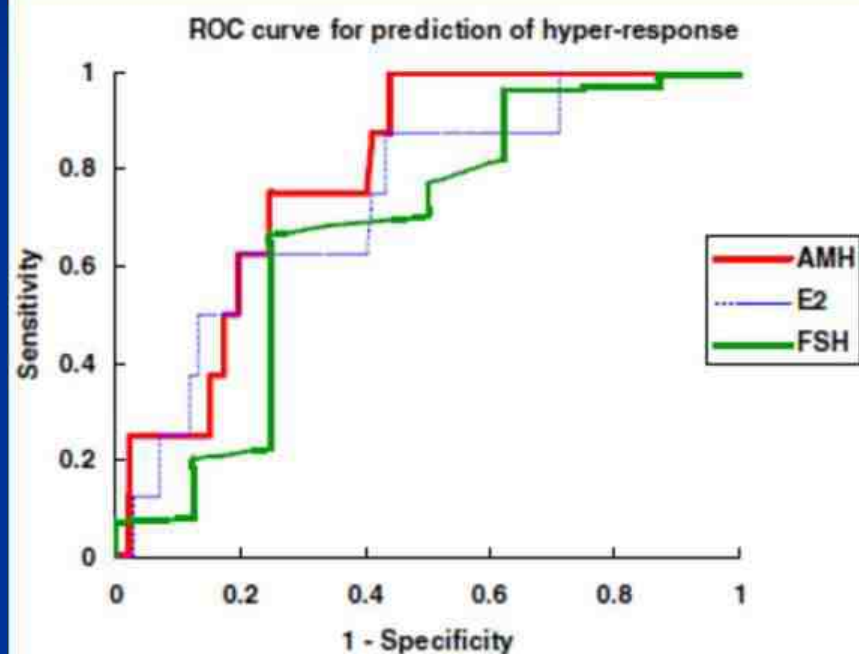


Fig. 2 Receiver-operator characteristic (ROC) curve analysis of day 6 serum AMH concentration, day 3 FSH concentration and day 6 serum estradiol concentration in predicting hyper-response to ovarian stimulation in the fresh treatment cycle of IVF-ET. Day 6 AMH (area under the curve=0.792; 95% CI 0.682–0.902). Serum FSH (area under the curve=0.672; 95% CI 0.442–0.903). Day 6 serum estradiol (area under the curve=0.737; 95% CI 0.579–0.895)

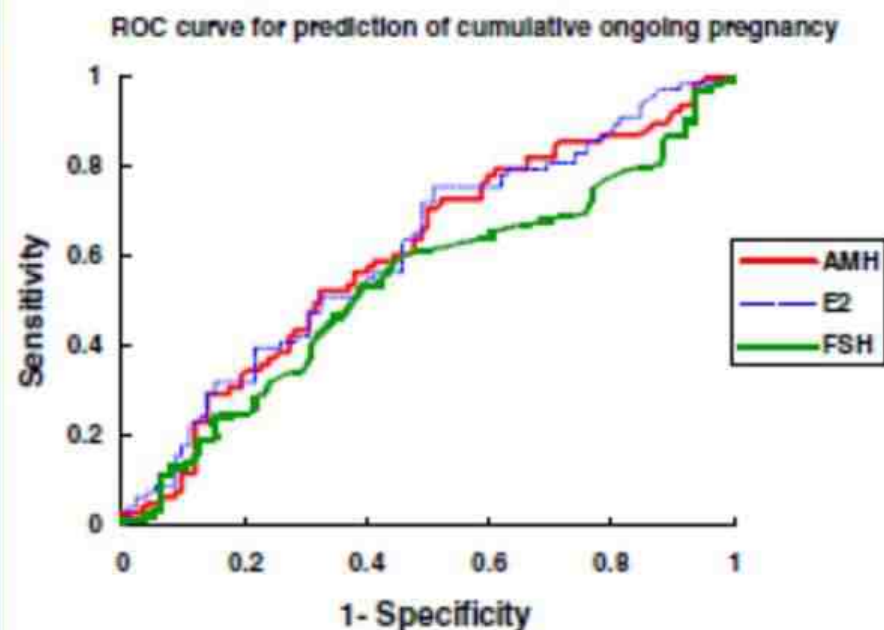
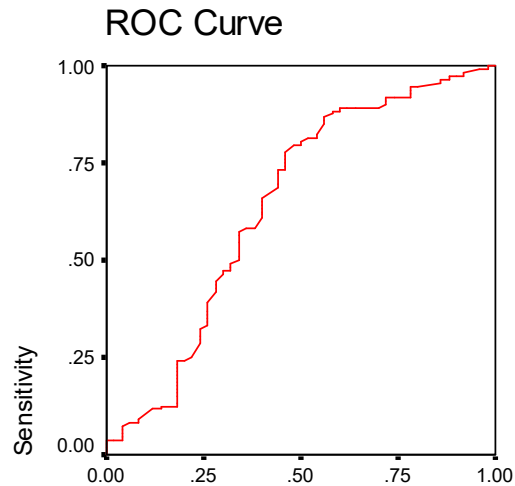


Fig. 1 Receiver-operator characteristic (ROC) curve analysis of serum AMH concentration, serum FSH concentration and day 6 serum estradiol in predicting cumulative ongoing pregnancy from IVF-ET treatment. Serum AMH (area under the curve=0.606; 95% CI 0.521–0.691). Serum FSH (area under the curve=0.537; 95% CI 0.450–0.624). Day 6 serum estradiol (area under the curve=0.615; 95% CI 0.530–0.699)

**AMH düzeyleri kaliteli embryo ve  
kryoprezervasyon olasılığı tahmininde, tek  
embryo transferi olgularının seçiminde  
klinisyene yol gösterebilir mi?**

# AMH ve AFC nin potansiyel embryo tahminindeki rolü

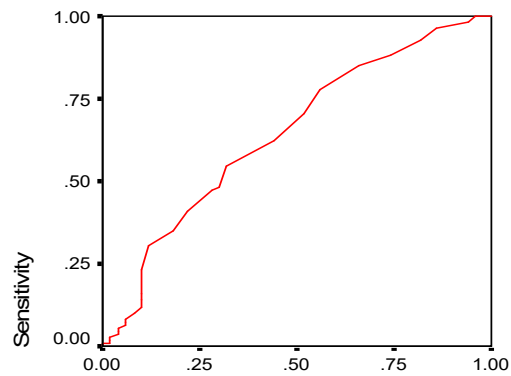
Majumder K. et al. Eur J Obs&Gyn Reprod Bio 2010



1 - Specificity

a- The prediction of two top quality embryos by serum AMH

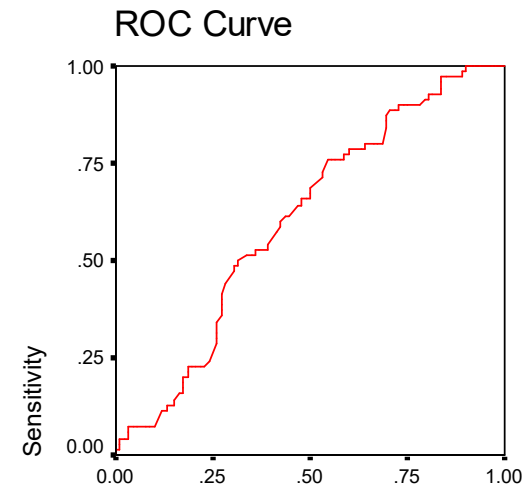
AUC= 0.64 (95% CI 0.54-0.74), P = 0.004



1 - Specificity

d- Prediction of two top quality embryos by AFC

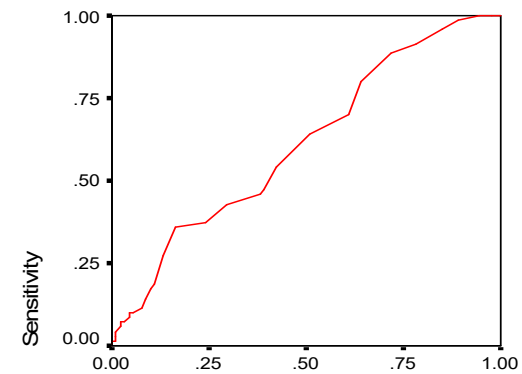
ACU=0.64 (95% CI 0.55-0.74), P= 0.003



1 - Specificity

b- Prediction of embryos frozen by serum AMH

AUC=0.61 (95% CI 0.52-0.69), P 0.02



1 - Specificity

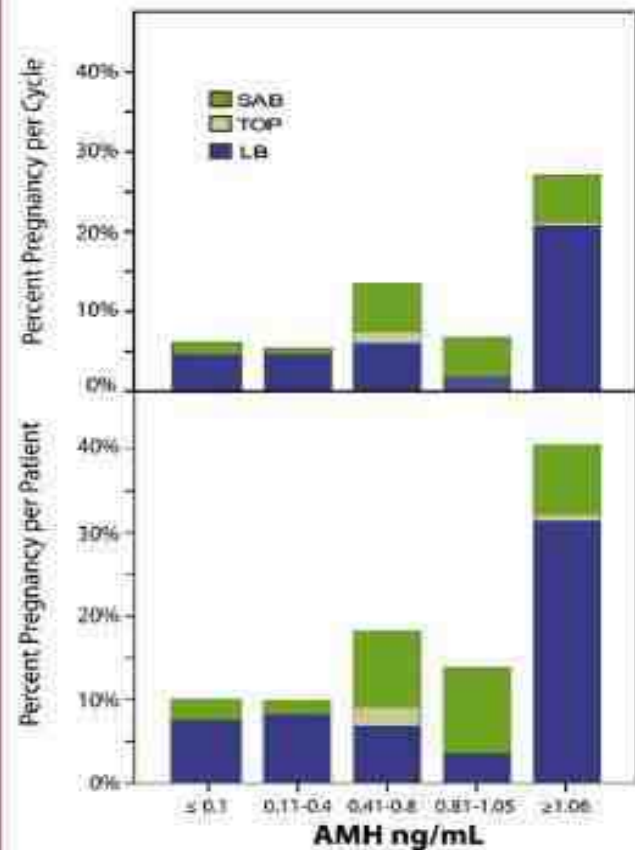
e- Prediction of embryos frozen by AFC

ACU=0.61 (95% CI 0.53-0.7), P= 0.02

# Anti-Müllerian hormone (AMH) defines, independent of age, low versus good live-birth chances in women with severely diminished ovarian reserve

**FIGURE 2**

The figure demonstrates at various AMH levels percentages of live births (LB), terminations of pregnancy for aneuploidy (TOP), and spontaneous miscarriages (SAB) per IVF cycle (upper panel) and cumulatively over length of infertility treatment with IVF (lower panel). For further details, see text.



Givovich. Live births with very low AMH. Fertil Steril 2010.

Maximal receiver operating characteristic curve inflections, which differentiate between better and poorer delivery chances in women with diminished ovarian reserve (DOR) independent of age, were at anti-Müllerian hormone (AMH) 1.05 ng/mL (improved odds for live birth 4.6 [2.3-9.1], 95% confidence interval, Wald 18.8,  $df = 1$ ), although live births occurred even with undetectable AMH. Pregnancy wastage was very low at AMH  $\leq 0.04$  ng/mL, but significantly increased at AMH 0.41-1.05 ng/mL, resulting in similarly low live-birth rates at all AMH levels  $\leq 1.05$  ng/mL, and significantly improved live-birth rates at AMH  $\geq 1.06$  ng/mL. (Fertil Steril® 2010;94:2824-7. ©2010 by American Society for Reproductive Medicine.)

# Over Rezervi - Testler

## ■ Statik

- Yaş, Bazal 3. gün FSH (1988), E<sub>2</sub> (1995), FSH/LH (1996)
- Bazal 3. gün inhibin-B (1989)
- AMH (Anti Mulleryen Hormon)

## ■ Dinamik

- Klomifen sitrat testi (1987)
- GnRHa testi (1991) (GAST)
- Gn stimulasyon testi (1994) (EFORT)

## ■ Ultrasonografi

- Over hacmi
- Antral folikül sayısı
- Over stromasında ort. sistolik akım hızı (Doppler)

## ■ Over biyopsisi

## ■ Stimulasyona over cevabı

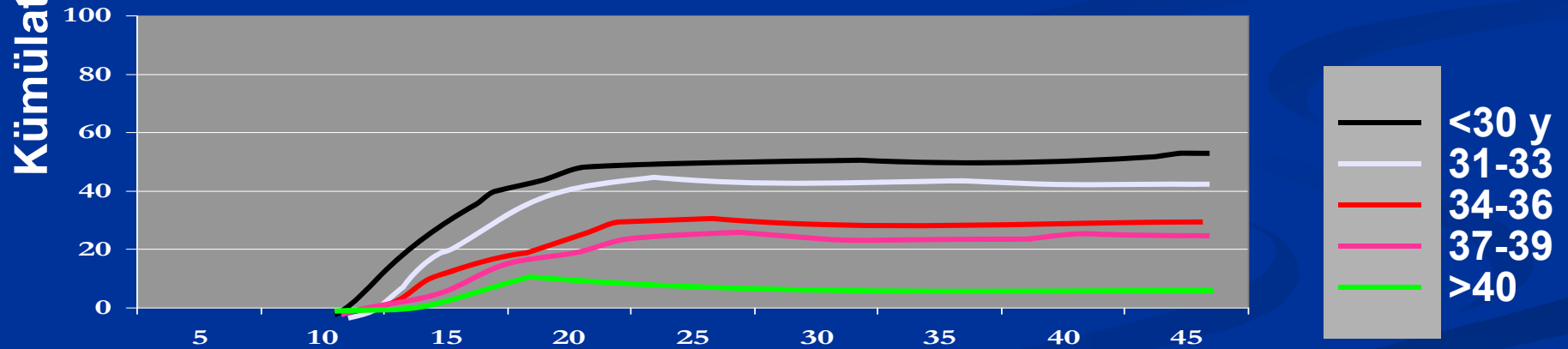
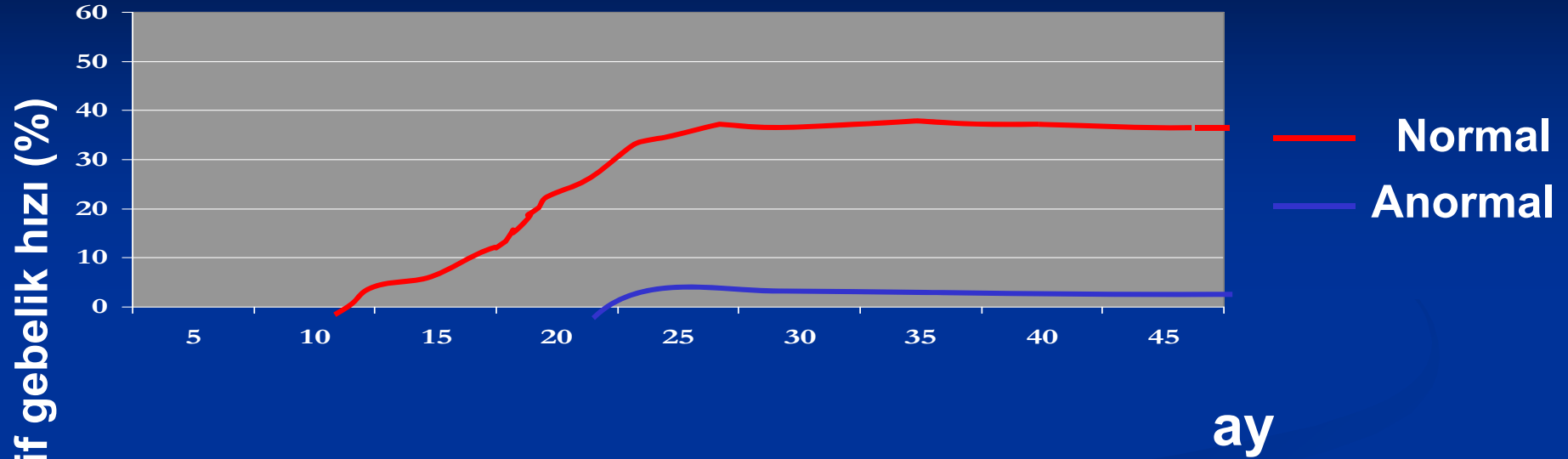
# Klomifen sitrat testi

(Navot, *et al*, 1987)

- Dinamik test
- Bazal 3. gün FSH
- 5.- 9. günler 100 mg/g klomifen sitrat
- 10. gün FSH
- Bazal ve/veya 10. gün yüksekliği
- Anormal test, muhtemelen, folikül granuloza hücrelerinden azalmış  $E_2$  ve inhibin-B üretimi ile bağlıdır.

(Hoffman *et al*. *Fertil Steril* 1998; 69: 474-7)

# İnfertil 589 çiftde klomifen sitrat testine göre gebelik hızları



Scott et al. Hum Reprod 10: 1706-10, 1995

## Klomifen sitrat testi (IVF+gen inf)

- Siklus sayısı = 1310
- Sensitivite = % 26
- Spesifite = % 98
- Pozitif prediktif değer = % 96
- Negatif prediktif değer = % 42
- **+LR= 13.0**

Barnhart and Osheroff. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998; 10: 227-32

# Klomifen sitrat testi - Sonuç

- Doğal siklus, ovulasyon indüksiyonu ve YÜT'de yüksek spesifite
- Sensitivitesi sınırlı; bazal (3.gün) FSH'ın 2-3 katı daha sensitiftir.
- İleri yaşta yalancı-normal sonuç olabilir
- Çoğu olguda FSH,10 gün yüksek olduğunda 3. gün değeri de yüksektir; bununla birlikte 3. günde de FSH rutin bakılması önerilmektedir

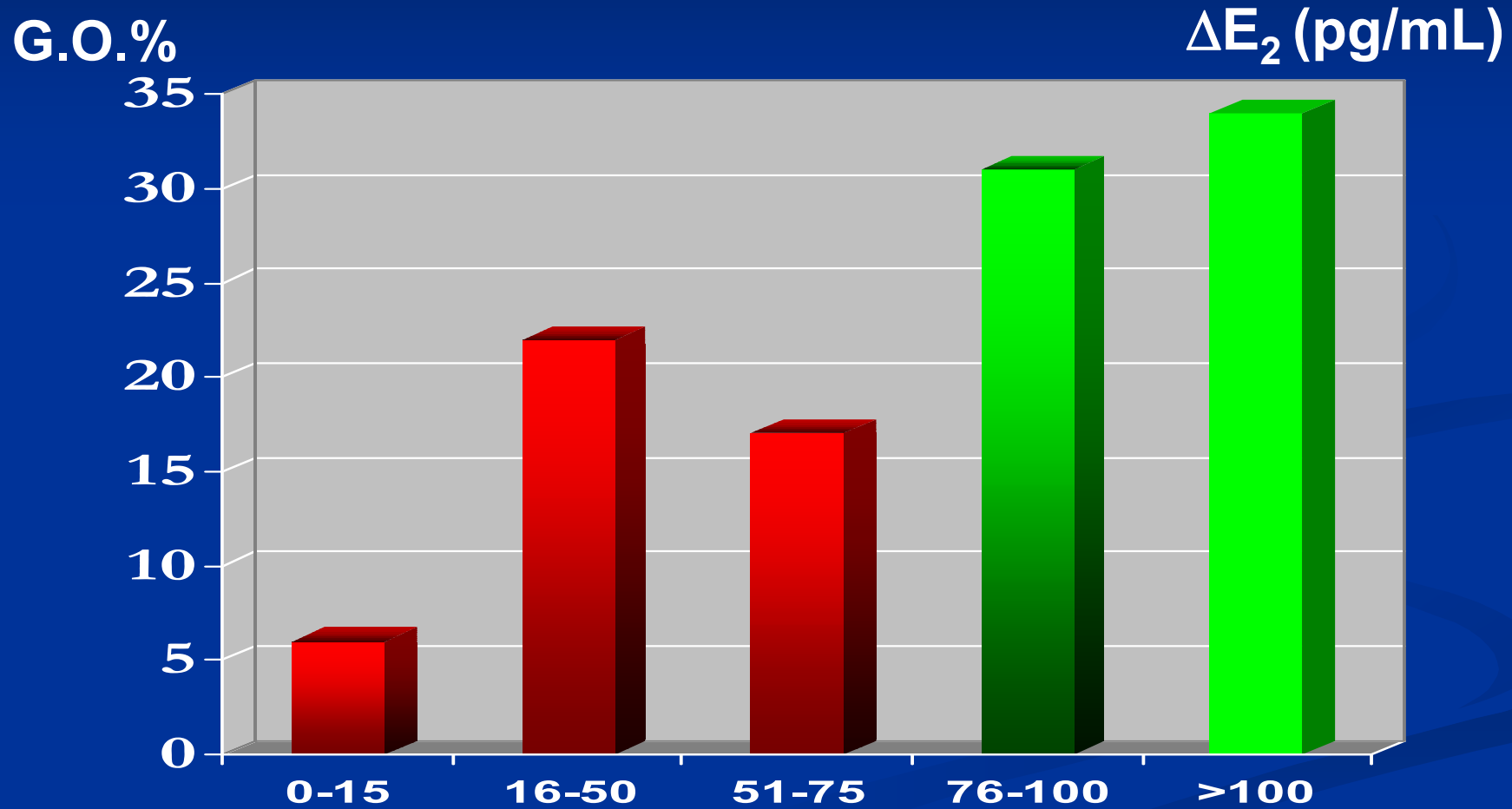
# GnRH stimülasyon testi (GAST)

(Winslow, et al, 1991)

- Aşık olmayan FSH yüksekliğinin provokasyon testidir
- 2. veya 3. günde 1 mg Leuprolid asetat sc. 1 gün sonrası E<sub>2</sub> düzeyinde artış.
- 2 saat sonra FSH artışına bakılır da var.
- Bazal FSH'a ilave üstünlük sağlamaz
- +LR=1.2
- YÜT dışında araştırılmamıştır

# Over Rezervi GAST

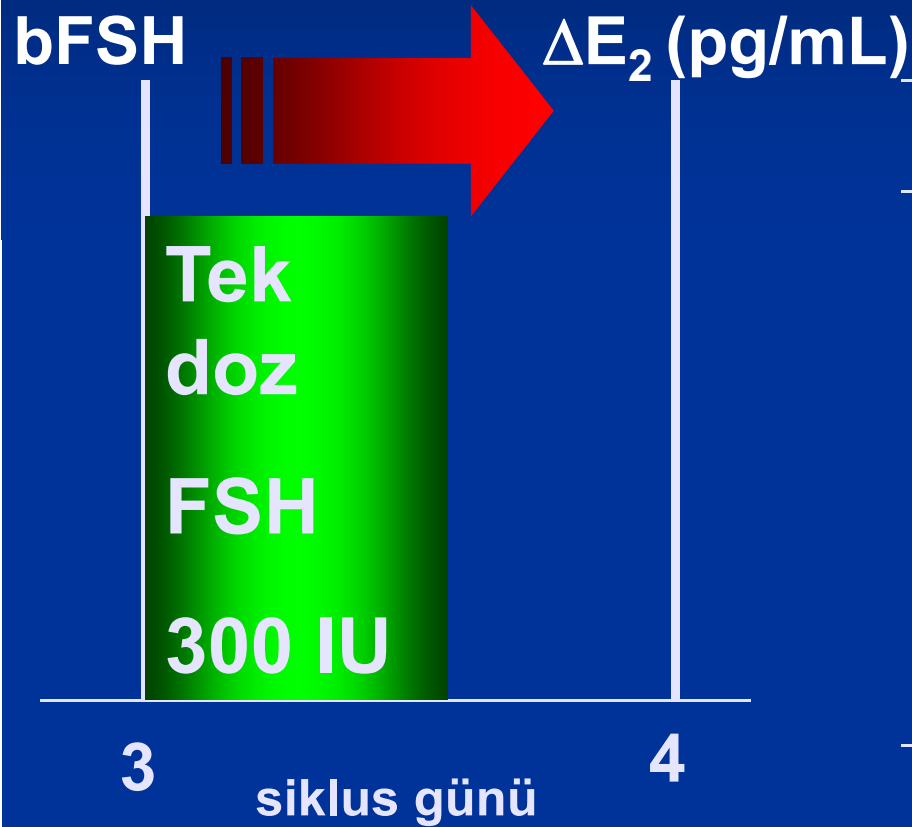
YÜT; 228 olgu;  
 $\Delta E_2=100\text{pg/mL}$ ; +LR: 1.2



Winslow, et al, , Fertil Steril, 1991; 56: 711-7

# Exogenous FSH Ovarian Reserve Test (EFORT)

(Fanchin *et al*, 1994)



bFSH	$\Delta E_2$	Sonuç
$\leq 11$	$\geq 30$	Normal
$> 11$	$\geq 30$	Orta
$\leq 11$	$< 30$	Orta
$> 11$	$< 30$	Kötü

YÜT, 52 olgu

+LR: 2.0

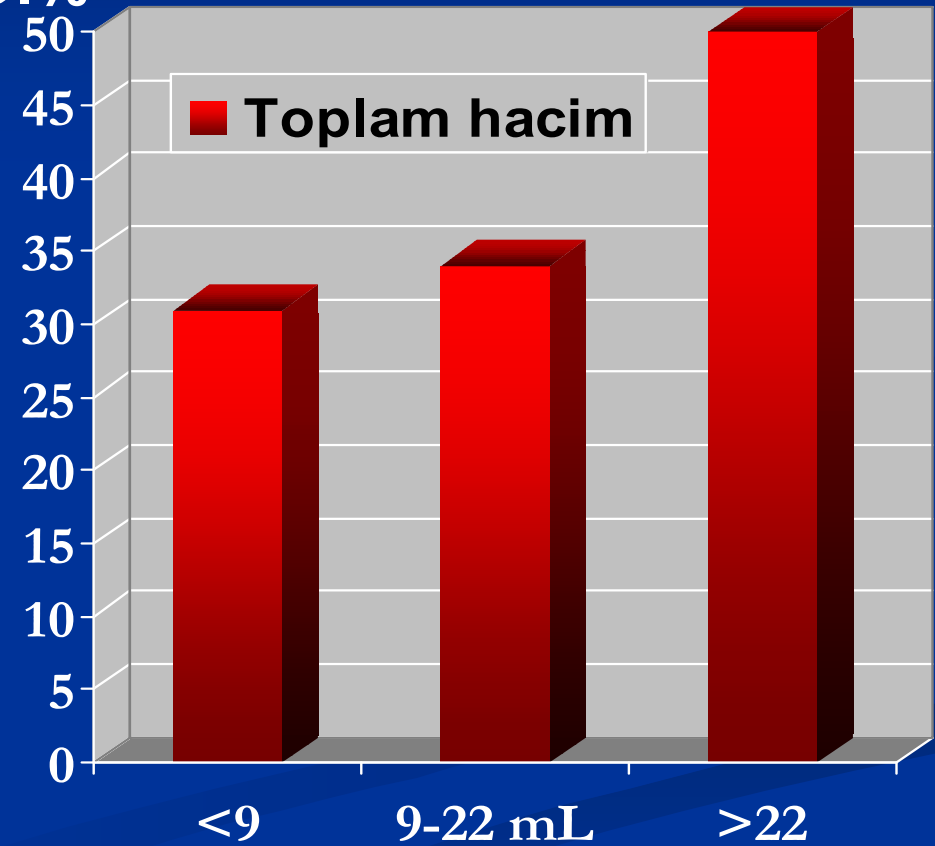
# Over Rezervi - Testler

- Statik
  - Yaş, Bazal 3. gün FSH (1988), E<sub>2</sub> (1995), FSH/LH (1996)
  - Bazal 3. gün inhibin-B (1989)
  - AMH (Anti Mulleryen Hormon)
- Dinamik
  - Klomifen sitrat testi (1987)
  - GnRHa testi (1991) (GAST)
  - Gn stimulasyon testi (1994) (EFORT)
- Ultrasonografi
  - Over hacmi
  - Antral folikül sayısı
  - Over stromasında ort. sistolik akım hızı (Doppler)
- Over biyopsisi
- Stimulasyona over cevabı

# Over Rezervi

## Over Hacmi

YÜT; 188 olgu;  
retrospektif !!!; +LR: 1.4

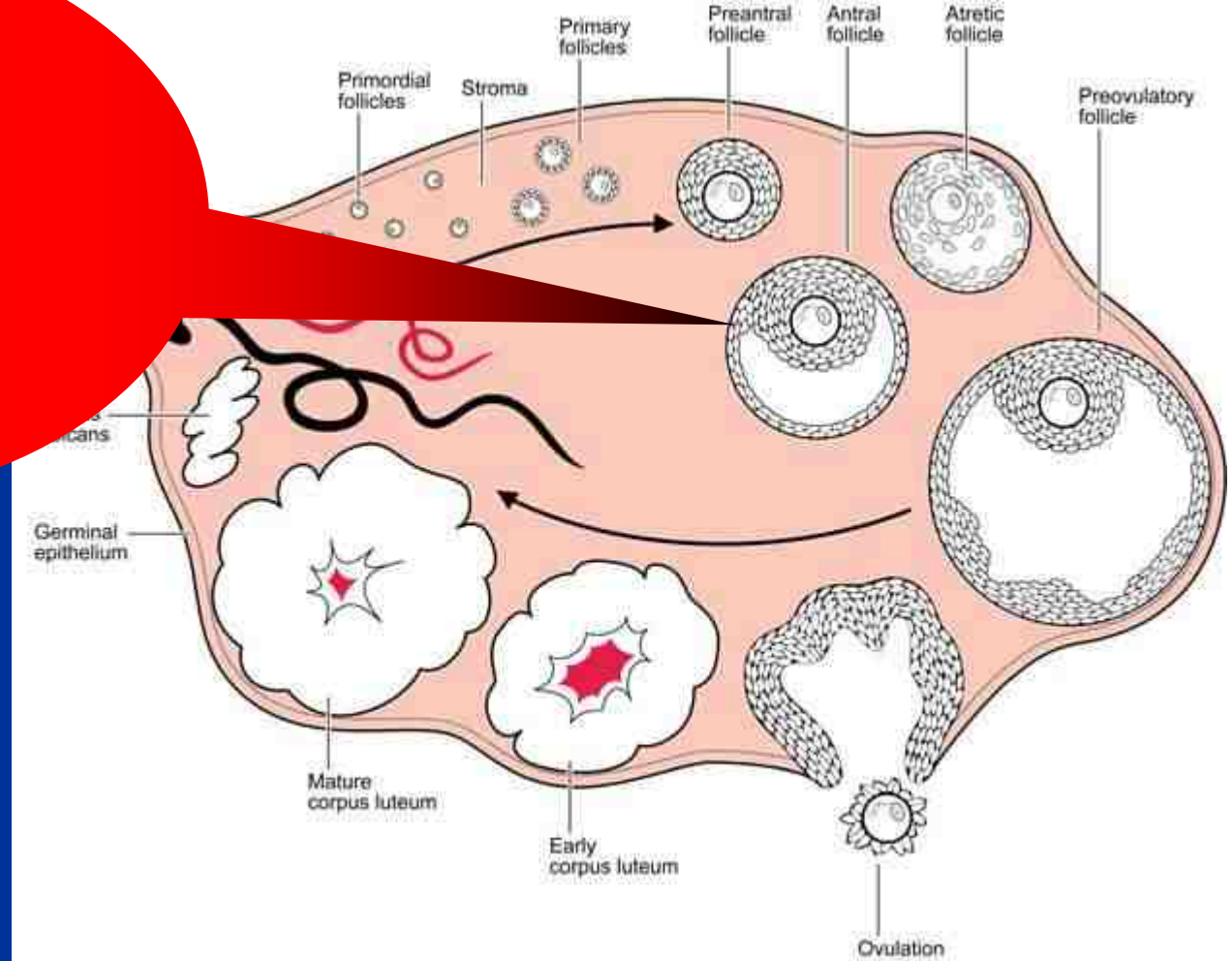


Syrop, et al, Fertil Steril, 1995; 64:1167-71

# Over Rezervi

## Antral folikül sayısı

Antral  
(V.sınıf) 2-5  
mm çaplı  
folikül sayısı



# Ovarian Rezerv

↓  
USG

Antral Follikül Sayısı

<4

4-6

7-10

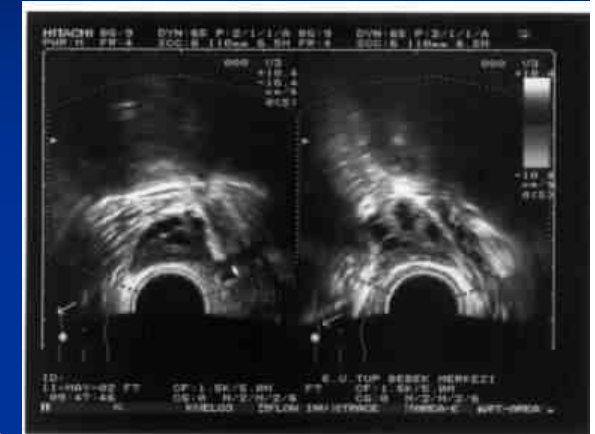
>10

Grade 1

Grade 2

Grade 3

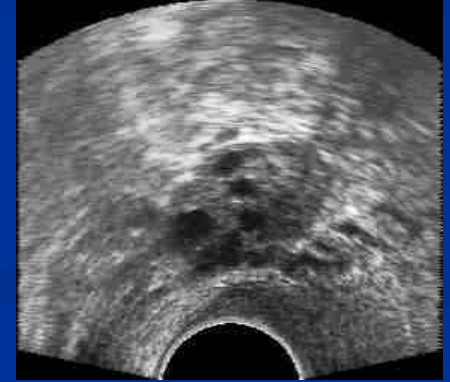
Grade 4



# Antral Follicle Count (AFC)

Over rezervinin kantitatif öngörüsünü değerlendiren incelemedir.

AFC transvaginal USG ile kolayca değerlendirilir  
Sikluslararası variabilitesi düşüktür  
Araştırmacı arası variabilitesi azdır



< 4-6 follikül düşük cevabı

- > 16 follikül aşırı cevabı öngörür
- Gonadotropinlere karşı cevabı öngörmede etkili
- PCOS'li olgularda belirgin oranda yüksektir
- Yaş ve AMH ile korelasyon gösterir

# Over Rezervi

## Antral folikül sayısı

Chang, *et al*  
1998

Uygulama

YÜT

Siklus

149

Eşik değeri

3 folikül (2 overde; 2-11 mm)

+LR

19.7

Bukman A, Heineman MJ, 2001

# Age-specific nomogram for the decline in antral follicle count throughout the reproductive period

Antonio La Marca, M.D., Ph.D.,\* Elena Spada, M.D.,<sup>§</sup> Giovanna Sighinolfi, M.D.,\* Cindy Argenti, M.D.,\*  
Alexandra Tirelli, M.D.,\* Simone Giuliani, M.D.,\* Silvano Milani, M.D.,<sup>§</sup> and Annibale Volpe, M.D.\*

\* Mother-Infant Department, Institute of Obstetrics and Gynecology, University of Modena and Reggio Emilia, Modena; and

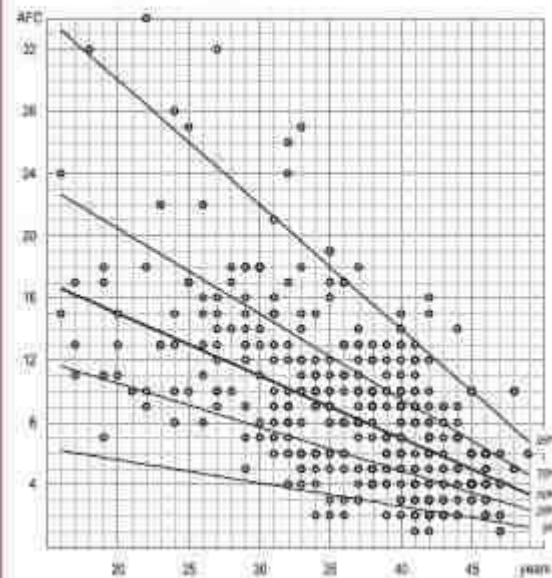
<sup>§</sup> Dipartimento di Medicina del Lavoro "Clinica del Lavoro L. Devoto", Sez. Maccacaro", Università degli Studi di Milano, Milan, Italy

Fertility and Sterility® Vol. 95, No. 2, February 2011

Copyright © 2011 American Fertility Society

**FIGURE 3**

Age-specific centiles (5th, 25th, 50th, 75th and 95th) of AFC. Gray dots represent the observations.



La Marca. Nomogram for the AFC. Fertil Steril 2011.

**TABLE 1**

Values of 5th, 25th, 50th, 75th, and 95th centiles as a function of age.

Age (y)	5th	25th	50th	75th	95th
16	6.2	11.6	16.6	22.6	33.2
17	6.0	11.4	16.2	22.1	32.4
18	5.9	11.1	15.8	21.5	31.6
19	5.7	10.8	15.4	21.0	30.8
20	5.6	10.5	15.0	20.5	30.0
21	5.4	10.2	14.6	19.9	29.2
22	5.3	10.0	14.2	19.4	28.4
23	5.1	9.7	13.8	18.8	27.6
24	5.0	9.4	13.4	18.3	26.8
25	4.8	9.1	13.0	17.7	26.0
26	4.7	8.8	12.6	17.2	25.2
27	4.6	8.6	12.2	16.6	24.4
28	4.4	8.3	11.8	16.1	23.6
29	4.3	8.0	11.4	15.5	22.8
30	4.1	7.7	11.0	15.0	22.0
31	4.0	7.4	10.6	14.4	21.2
32	3.8	7.1	10.2	13.9	20.4
33	3.7	6.9	9.8	13.4	19.6
34	3.5	6.6	9.4	12.8	18.8
35	3.4	6.3	9.0	12.3	18.0
36	3.2	6.0	8.6	11.7	17.2
37	3.1	5.7	8.2	11.2	16.4
38	2.9	5.5	7.7	10.6	15.6
39	2.8	5.2	7.3	10.1	14.8
40	2.6	4.9	6.9	9.5	14.0
41	2.5	4.6	6.5	9.0	13.2
42	2.3	4.3	6.1	8.4	12.4
43	2.2	4.1	5.7	7.9	11.6
44	2.0	3.8	5.3	7.3	10.8
45	1.9	3.5	4.9	6.8	10.0
46	1.7	3.2	4.5	6.3	9.2
47	1.6	2.9	4.1	5.7	8.4
48	1.4	2.7	3.7	5.2	7.6
49	1.3	2.4	3.3	4.6	6.8

Note: The value of a centile at age  $t$  can be computed as  $y = M \times (1 + \text{SDS} \times L \times S)^{-1/L}$ , where  $M$  is the value of the 50th centile at age  $t$  and the SD score is the value of normal deviate.  $L = 0.425$ ;  $S = 0.490$ .

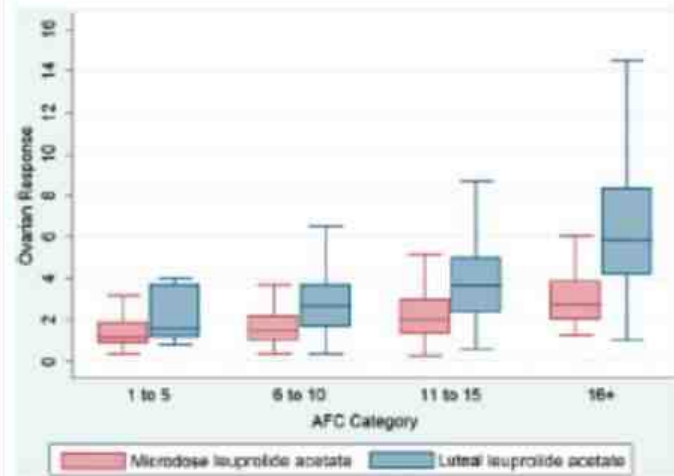
La Marca. Nomogram for the AFC. Fertil Steril 2011.

## Antral follicle count in clinical practice: analyzing clinical relevance

Albert Hsu, M.D., Margaret Army, Ph.D., Alexander B. Knee, M.S., Carrie Bell, M.D., Elizabeth Cook, Ph.D., Amy L. Novak, R.D.M.S., and Daniel R. Grow, M.D.

**FIGURE 1**

Box and whisker plot of ovarian response by simulation protocol and AFC category. Extreme values outside the 10<sup>th</sup> and 90<sup>th</sup> percentiles are not shown.



Hsu. AFC does not predict pregnancy. Fertil Steril 2010.

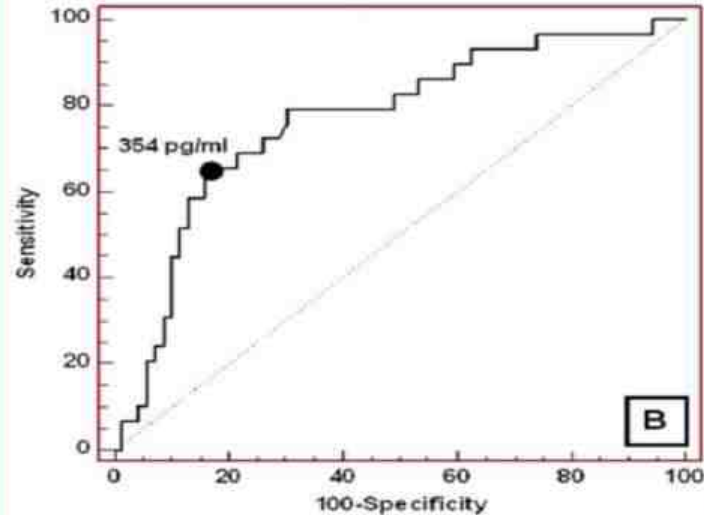
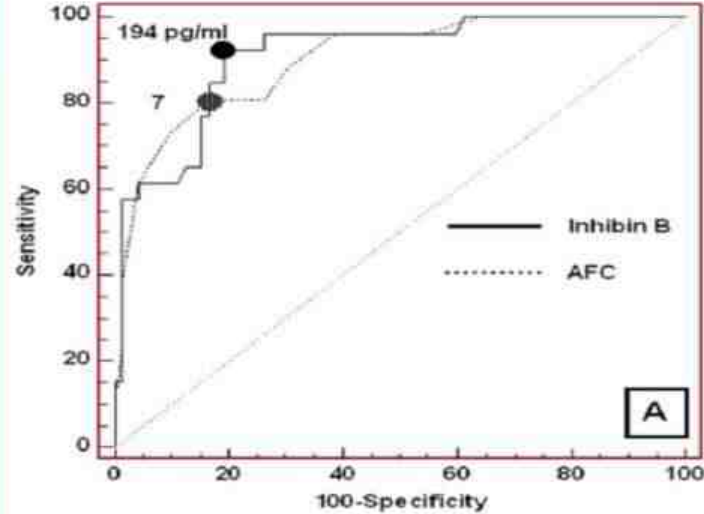
1049 indüksiyon  
siklusu(LA,microdose)

AFC over cevabını  
gösteren belirteçtir,  
implantasyon  
oranlarında  
prediktivitesi yoktur

AFC yaşa göre  
prediktivitesi daha  
yüksektir

**FIGURE 1**

(A) Receiver operating characteristic (ROC) curves for prediction of poor response by day-5 inhibin B and antral follicle count (AFC). The areas under the ROC curves ( $AUC_{ROC}$ ) were 0.91 and 0.90 (not statistically significant), respectively. The best threshold values discriminating between normal and poor response cycles are indicated. (B) ROC curve for prediction of live birth by day-5 inhibin B ( $AUC_{ROC} = 0.76$ ). The best criterion value discriminating between live-birth versus non-live-birth cycles was 354 pg/mL.



*Peñarrubia. Day-5 inhibin B and AFC in IVF cycles. Fertil Steril 2010.*

## Day-5 inhibin B serum concentrations and antral follicle count as predictors of ovarian response and live birth in assisted reproduction cycles stimulated with gonadotropin after pituitary suppression

*Joana Peñarrubia, M.D.,<sup>a</sup> Sara Penalta, M.D.,<sup>a</sup> Francisco Fábregues, M.D.,<sup>a</sup> Francisco Carmona, M.D.,<sup>a</sup> Roser Casamitjana, M.D.,<sup>b</sup> and Juan Balasch, M.D.<sup>b</sup>*

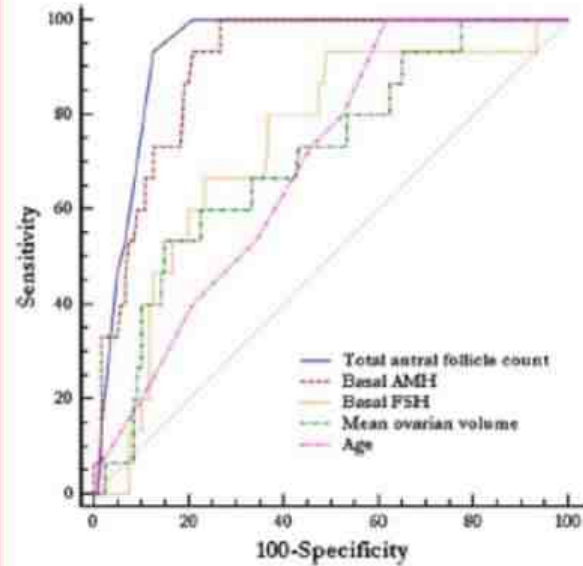
- Inhibin B ve AFC düşük over cevabını öngörmede eşit prediktiviteye sahip
- Ovulasyon indüksiyonunun 5. gününde canlı doğum oranları açısından AFC'ye göre prediktif değeri daha yüksek

# A prospective, comparative analysis of anti-Mullerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation

Kannamannadiar Jayaprakasan, M.R.C.O.G., Bruce Campbell, Ph.D., James Hopkisson, M.D., Ian Johnson, D.M., and Nick Raine-Fenning, Ph.D.

FIGURE 1

The receiver operating characteristic curve analysis of antral follicle count, anti-Müllerian hormone (AMH), and other conventional markers of ovarian reserve for the prediction of poor response to controlled ovarian hyperstimulation during assisted reproduction treatment (ART).

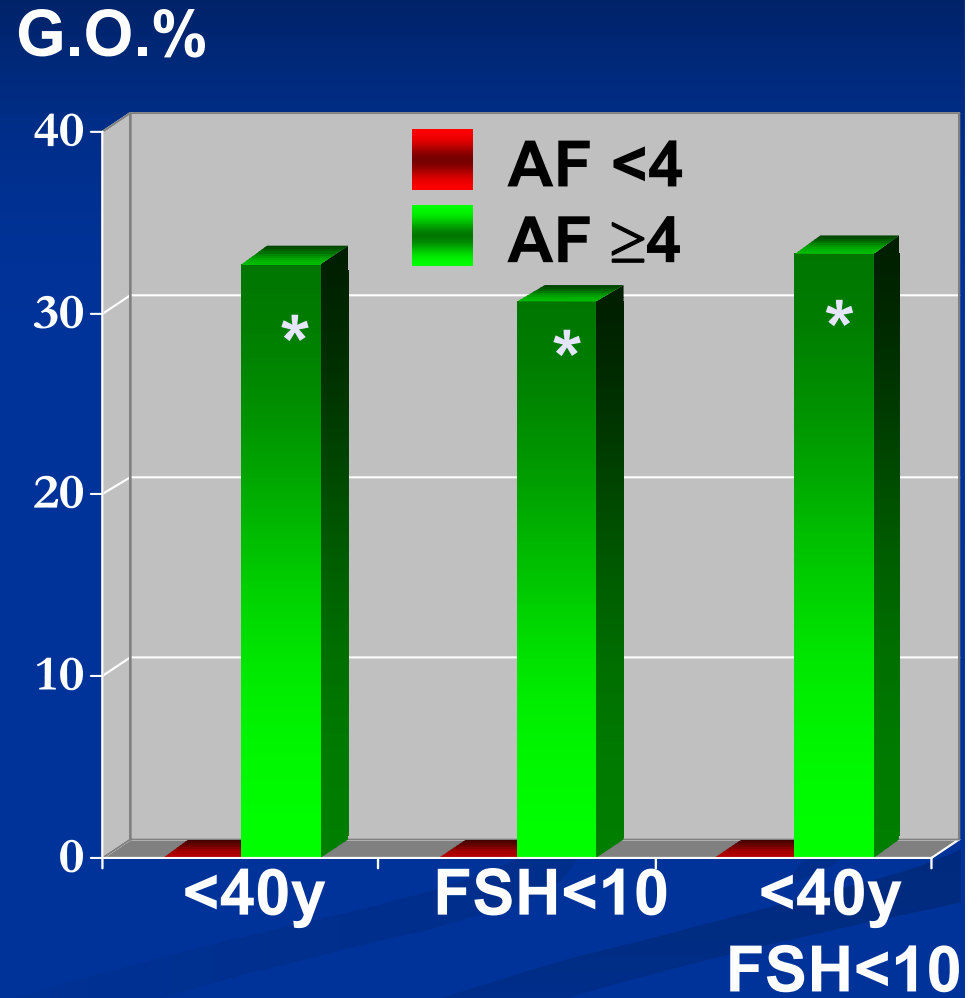
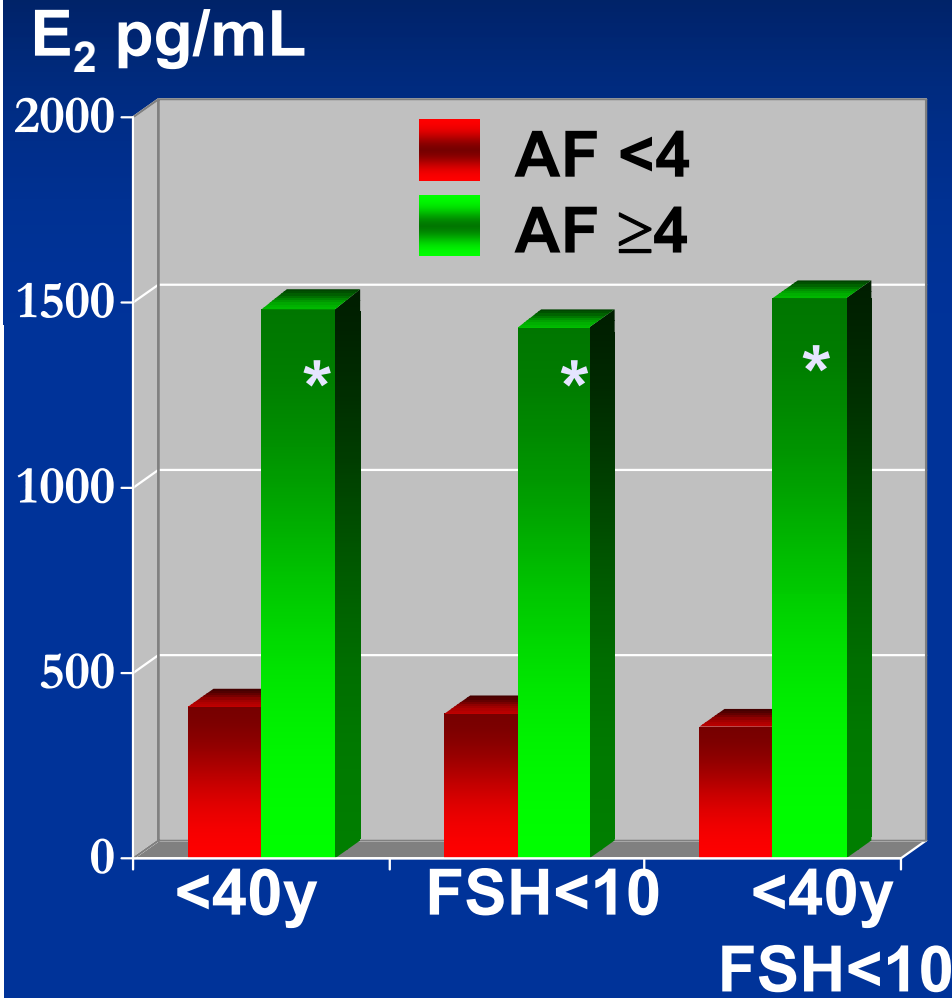


Jayaprakasan. AMH and 3D US markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2010.

AMH ve AFC düşük  
cevabı öngörmeye  
eşit prediktiftir

# Over Rezervi

## Antral folikül sayısı



# AFC

- 283 COH/IUI siklusunda canlı doğum oranı hedeflendiğinde  $AFC < 8$  ise CDO düşük idi.

Erdem M et al. FS 2007

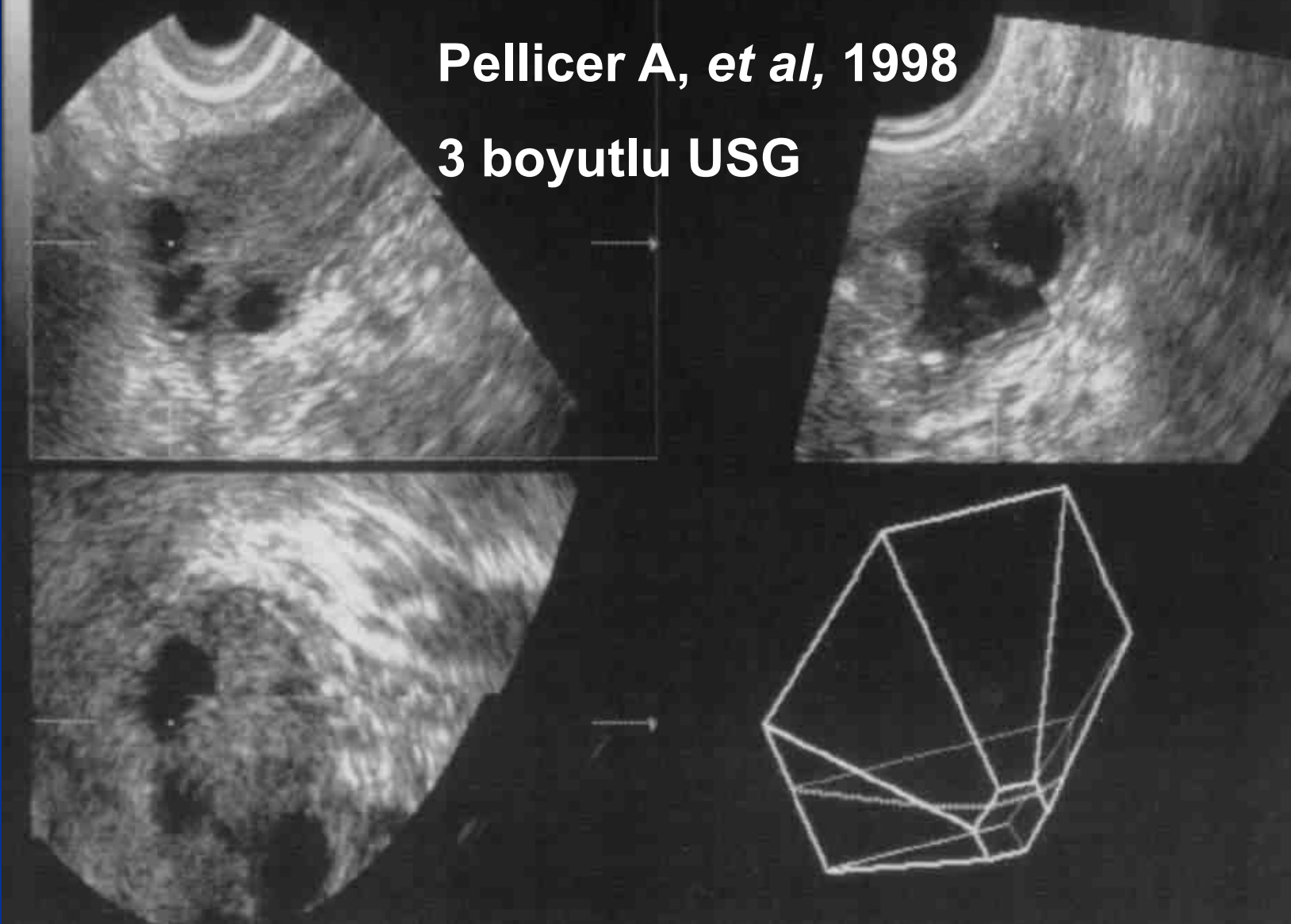
- AFC tek başına diğer ovarian rezerv testlerinin kombinasyonu kadar prediktivitesi iyi bir testtir.

Verhagen TE, Hendriks DJ et al. HR 2008

The pool of selectable follicles is clearly seen in all three planes. A white spot is located in one of the antral follicles and identifies this follicle in the three planes.

**Pellicer A, et al, 1998**

**3 boyutlu USG**



# Over Rezervi - Testler

- Statik
  - Yaş, Bazal 3. gün FSH (1988), E<sub>2</sub> (1995), FSH/LH (1996)
  - Bazal 3. gün inhibin-B (1989)
  - AMH (Anti Mulleryen Hormon)
- Dinamik
  - Klomifen sitrat testi (1987)
  - GnRHa testi (1991) (GAST)
  - Gn stimulasyon testi (1994) (EFORT)
- Ultrasonografi
  - Over hacmi
  - Antral folikül sayısı
  - Over stromasında ort. sistolik akım hızı (Doppler)
- Over biyopsisi
- Stimulasyona over cevabı

# Over Rezervi

## Over biyopsisi

Lass A, Hum Reprod 16: 1055, 2001

- Over rezervi, basit anlamda anatomik folikül sayısından ibaret olmayıp, foliküllerin fonksiyonunu da içine alan, daha ziyade dinamik bir süreci ifade eder.
- Şu ana kadar, YÜT de OI öncesinde, histopatolojik folikül sayısı ile başarı ilişkisini araştıran yeterli sayıda çalışma yok.

# Over Rezervi - Testler

## ■ Statik

- Yaş, Bazal 3. gün FSH (1988), E<sub>2</sub> (1995), FSH/LH (1996)
- Bazal 3. gün inhibin-B (1989)
- AMH (Anti Mulleryen Hormon)

## ■ Dinamik

- Klomifen sitrat testi (1987)
- GnRHa testi (1991) (GAST)
- Gn stimulasyon testi (1994) (EFORT)

## ■ Ultrasonografi

- Over hacmi
- Antral folikül sayısı
- Over stromasında ort. sistolik akım hızı (Doppler)

## ■ Over biyopsisi

## ■ Stimulasyona over cevabı

# Over Rezervi

## Stimulasyona KÖTÜ over cevabı

- Maks. E<sub>2</sub> <500 pg/mL (1850 pmol/mL)
- Matür folikül sayısı  
hCG günü 4 den az ( $\geq 14$  mm folikül) folikül
- Toplanan oosit ve/veya embryo sayısı
- Stimulasyon süresi
- Kullanılan Gn miktarı

# Over Rezervi

## SONUÇ

- Over rezervi testleri, overin ovulasyon indüksiyonuna vereceği **cevabı** ve **gebelik** şansını önceden belirlemek için geliştirilmiştir.
- Genel infertilite olgularında yaş önemini korumaktadır
- Statik testler arasında şu an için **bFSH** değerini korumakla birlikte, mevcut en pratik test **Klomifen sitrat** testi gibi görünmektedir. Özellikle genel infertilite olgularında da yeri kanıtlanmıştır. Ancak, sensitivitesi yeterli olmayıp, düşük riskli olgularda prediktif değeri beklenenin altındadır.

# Over Rezervi

## SONUÇ

- İlerlemiş yaş ve buna eşlik eden yükselmiş FSH gebelik prognozunu olumsuz etkiler.
- FSH normal olan olgularda AFC,AMH IVF sonuçlarını öngörmekte ilave bilgi verebilir.
- IVF sikluslarında gebelik şansını öngörebilecek kesin bir test yoktur.
- İleri yaş gebelik başarısını (başarısızlığını) en iyi ön gören parametredir.

# Over Rezervi

## SONUÇ

- AMH, AF sayısı, ve 3 boyutlu over USG artan önem kazanmaktadır
- Yaş → yumurta kalitesi  
bFSH → yumurta sayısı
- Overin stimülasyona cevabı ve gebelik nihai amaçtır !!!



