

Osmangazi Journal of Medicine
e-ISSN: 2587-1579

Yardımcı Üreme Tedavisi Sonuçlarında Zayıf Yanıt Veren Olgularda Over Rezerv Belirteçlerinin Öngörü Potansiyeli

The Predictive Potential of Ovarian Reserve Markers for Poor Responders in the Assisted Reproductive Treatment Outcomes

Vehbi Yavuz Tokgöz¹, Elçin Telli², Ahmet Başar Tekin¹

¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
² Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Eskişehir Türkiye

ORCID ID of the authors
YVT. [0000-0002-4113-385X](https://orcid.org/0000-0002-4113-385X)
ET. [0000-0002-3228-8809](https://orcid.org/0000-0002-3228-8809)
ABT. [0000-0001-5856-7833](https://orcid.org/0000-0001-5856-7833)

Correspondence / Sorumlu yazar:
Yavuz Vehbi TOKGÖZ

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,
Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Bilim Dalı,
Eskişehir, Türkiye

e-mail: mdtokgoz@hotmail.com

Etik Kurul Onayı: Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından onaylanmıştır (Karar no: 2024 – 343) Tarih: 26/11/2024).

Onam: Yazarlar retrospektif bir çalışma olduğu için olgulardan imzalı onam almadıklarını beyan etmişlerdir.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Cerrahi ve Tıbbi Uygulamalar: VYT, ABT. Konsept: VYT, ET, ABT. Tasarım: VYT, ET, ABT. Veri Toplama veya İşleme: VYT, ET. Analiz veya Yorum: VYT, ET, ABT. Literatür Taraması: VYT. Yazma: VYT, ET.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Abstract: To evaluate the predictive power of baseline age, FSH, AMH, and AFC on total retrieved oocyte numbers and treatment outcomes in women with poor ovarian response (POR) according to the Bologna criteria. In this retrospective study, 181 IVF cycles meeting the Bologna POR criteria were analyzed at the Eskişehir Osmangazi University Reproductive Health Center between January 2017 and December 2024. Baseline parameters (age, FSH, AMH, AFC) were correlated with total and MII oocyte counts using correlation and logistic regression analyses. POR prediction (≤ 3 retrieved oocytes) was assessed by ROC analysis. Pregnancy outcomes (biochemical, clinical pregnancy, live birth) were recorded based on serum β -hCG measurements 12 days post-transfer and ultrasonographic findings. The mean age was 35.9 ± 4.6 years, basal FSH 9.9 ± 4.1 IU/L, AMH 0.88 ± 0.33 ng/mL, and AFC 5.5 ± 2.5 . Mean total oocyte count was 2.54 ± 1.28 and MII oocyte count 1.50 ± 1.27 . AFC showed a significant correlation with total oocyte count ($r = 0.247$, $p < 0.001$). AMH (AUC = 0.716, $p = 0.003$) and FSH (AUC = 0.687, $p = 0.002$) predicted POR cycles with ≤ 3 oocytes, demonstrating slightly lower AUC values compared to AFC. Clinical pregnancy rate was 28.9% and live birth rate was 18.1%. In women with POR, AFC was the strongest predictor of oocyte yield, while AMH and FSH showed comparable and higher performance in identifying very POR cycles. These findings underscore the importance of combined assessment of basal ovarian reserve markers for personalized IVF protocol planning.

Keywords: Ovarian Reserve; Antral Follicle Count(AFC); Anti-Müllerian Hormone(AMH); Follicle Stimulating Hormone(FSH); Poor Ovarian Response; In Vitro Fertilization

Özet: Bu çalışmanın amacı, Bologna kriterlerine göre düşük over yanıtı tanısına uyan kadınlarda bazal yaş, FSH, AMH ve AFC değerlerinin toplanan oosit sayısı bağlantılı tedavi sonuçlarını öngörme gücünü değerlendirmektir. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Üreme Sağlığı Merkezi'ne Ocak 2017–Aralık 2024 tarihleri arasında başvuran, Bologna kriterlerine göre düşük over yanıt durumuna sahip 181 tüp bebek siklusu retrospektif olarak incelendi. Bazal parametreler (yaş, FSH, AMH, AFC) ile toplanan oosit sayıları arasındaki ilişki korelasyon ve lojistik regresyon analizleri ile; çok düşük over yanıtı (≤ 3 oosit) öngörüsü ROC analizi ile değerlendirildi. Gebelik sonuçları (biyokimyasal, klinik gebelik, canlı doğum) embriyo transferinden 12 gün sonraki β -hCG ve ultrasonografik bulgulara göre kaydedildi. Katılımcıların ortalama yaş 35.9 ± 4.6 yıl, bazal FSH 9.9 ± 4.1 IU/L, AMH 0.88 ± 0.33 ng/mL, AFC 5.5 ± 2.5 olarak tespit edildi. Ortalama toplam oosit sayısı 2.54 ± 1.28 , matür oosit sayısı 1.50 ± 1.27 idi. AFC, toplam oosit sayısı ile anlamlı korelasyon ($r = 0.247$, $p < 0.001$) gösterirken; AMH (AUC = 0.716, $p = 0.003$) ve FSH (AUC = 0.687, $p = 0.002$) 3 ve altı oosit elde edilen döngüleri öngörmeye AFC'ye göre daha yüksek öngörü potansiyeli sergiledi. Klinik gebelik oranı %28.9, canlı doğum oranı %18.1 olarak bulundu. Düşük over yanıtı vakalarında AFC, toplam oosit sayısını öngörmeye en güçlü belirteç iken; düşük yanıtlı döngülerin tanımlanmasında AMH ve FSH değerleri AFC'den daha iyi bir öngörü potansiyeli gösterdi. Bu veriler, IVF protokollerinin kişiselleştirilmesinde bazal over rezerv belirteçlerinin birlikte değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Over Rezervi; Antral Folikül Sayısı(AFC); Anti-Mülleryan Hormone(AMH); Folikül Stimüle Edici Hormone(FSH); Poor Ovarian Response; In Vitro Fertilizasyon

Received : 24.06.2024

Accepted : 16.07.2025

Published : 23.07.2025

How to cite/ Atıf için: Tokgöz YV, Telli E, Tekin AB, Yardımcı Üreme Tedavisi Sonuçlarında Zayıf Yanıt Veren Olgularda Over Rezerv Belirteçlerinin Öngörü Potansiyeli, Osmangazi Journal of Medicine, 2025;47(5):751-758

1. Giriş

Tüp bebek tedavilerinde düşük over rezervi ve buna bağlı düşük over yanıtı, tedavi başarısını etkileyen karmaşık bir klinik problemidir. Yıllar içerisinde over rezervini değerlendirmek ve ayrıca IVF(in-vitro fertilizasyon)/ICSI(intrasitoplazmik sperm injeksiyonu) tedavi süreçlerinde oosit eldesi ve gebelik sonuçlarını öngörmek için bir çok over rezerv testleri geliştirilmiştir. Yardımcı üreme tedavileri(YÜT) sikluslarında uygulanan overyan stimülasyonda overyan yanıt önemli bir durumdur(1). Klinik, hormonal ve ultrasonografik birtakım belirteçler over rezervini değerlendirmek için kullanılmaktadır(2–4). Over yanıtını öngörmek için de yine yaş, antral folikül sayısı(AFC), bazal FSH(folikül stimüle edici hormone), inhibin B ve AMH(antimülleryen hormon) gibi over rezerv testleri kullanılmaktadır. Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği(ESHRE) tarafından YÜT’de düşük over yanıtı olguları tanımlamak için Bologna kriterleri ortaya konmuştur(5). Düşük over yanıtını standartlaştırarak hasta sınıflandırması ve tedavi planlaması için yol gösterici olmaktadır. Artan kadın yaşı ve beklenmedik bazı problemler ile azalmış over rezervi ve bunun neticesinde de düşük over yanıtı ile karşılaşmak olası hale gelmektedir(6,7). Literatürde AFC’nin, over rezervinin nicelik ve kalite boyutlarını birlikte öngörmeye tutarlı bir belirteç olduğu; AMH’nın ise özellikle ölçüm stabilitesi ve siklus içi varyasyonunun düşük olması nedeniyle yaygın kullanıldığı vurgulanmaktadır(8,9). Yaş artışı ve over rezervinin azalması ile FSH seviyelerinde bir artış, AFC ve AMH değerlerinde de bir azalma olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, farklı kohort ve protokollerde AFC ve AMH’nın overyan yanıt açısından öngörü performansında değişiklikler rapor edilmiş; bazı çalışmalarda bazal FSH ve anne yaşının kombine modellerde anlamlı katkı sağladığı ifade edilmiştir(10). Hala over rezerv testleri açısından mükemmel bir test bulunmamakla birlikte, AFC ve AMH değerlerinin ve kombinasyonlarının iyi bir prediksyon sağlayabileceği düşünülmektedir. Özellikle düşük over yanıtının IVF olgularında %10-20 arasında gözlenmekte ve yaşla birlikte de arttığı görülmektedir. Bu bağlamda, düşük over yanıt tahmininde hangi parametrenin klinik uygulamada öncelikli olarak kullanılacağı konusunda görüş birliği oluşmamıştır(11). Over rezervinin ve over yanıtının öngörüsünde ve de tedavi süreçlerinde stimülasyonun kişiselleştirilmesi amaçlı bu belirteçler ve de verecekleri sonuçlar önem arz etmektedir. Bu çalışma, Bologna kriterlerine göre düşük over yanıtı kadınlarda özellikle FSH, AMH

ve AFC değerlerinin elde edilen oosit sayısını ne ölçüde öngörebildiğini retrospektif veriler ışığında değerlendirilerek, hasta danışmanlığı ve tedavi stratejilerinin kişiselleştirilmesine katkı sağlamayı amaçlamaktadır.

2. Gereç ve Yöntem

Bu çalışma retrospektif ve gözlemsel bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Üreme Sağlığı Merkezi’ne Ocak 2017 ile Aralık 2024 tarihleri arasında başvuran hastalara ait tüp bebek tedavi verileri geriye dönük olarak incelenmiştir. Bu çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 2024-343 karar numarası ile etik onay alınmıştır. Belirtilen tarihler arasında oosit toplama (OPU) işlemi gerçekleştirilen 1405 siklus taranmış, Bologna kriterlerine göre düşük over rezervi tanımına tam olarak uyan 181 tüp bebek siklusu çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmaya 20–44 yaş aralığında yer alan kadınlar dâhil edilmiştir.

Bologna kriterleri, Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) tarafından 2011 yılında tanımlanmış olup(5), düşük over yanıtının (poor ovarian response – POR) tanımlanabilmesi için aşağıdaki üç kriterden en az ikisinin karşılanması önerilmektedir: 1. İleri anne yaşı (≥ 40 yaş) veya POR için diğer risk faktörlerinin varlığı, (2) Önceki bir siklusta ≤ 3 oosit elde edilmesi, (3) Anormal over rezerv test sonuçları (Antral folikül sayısı $< 5-7$ ve/veya AMH düzeyi $< 0.5-1.1$ ng/mL). Bu kriterleri karşılayan olgular çalışmaya dahil edilmiştir.

Dahil edilme kriterleri: Bologna düşük overyan yanıt kriterlerinin tümünü karşılayan, 20–44 yaş aralığında olan ve çalışmanın yürütüldüğü merkezde tüp bebek tedavisi görmüş hastalardır.

Dışlanma kriterleri: Vücut kitle indeksi ≥ 40 kg/m², geçirilmiş reprodüktif cerrahi öyküsü, normal veya yüksek over rezervi, anovulasyon, erkeğe ait ciddi sperm bozuklukları ve cerrahi sperm elde edilmesini gerektiren durumlar olarak belirlenmiştir.

Hastalara agonist veya antagonist protokolü ile kontrollü over stimülasyon protokolleri uygulanmıştır. Menstrüel siklusun 2. veya 3. günü, 150–350 IU dozunda rFSH veya HMG ile tedaviye başlanmıştır. Agonist protokol uygulanan hastalarda kısa protokol kapsamında siklus başında GnRH agonist verilerek tedavi devam edilmiştir.

Antagonist protokol uygulanan hastalarda, estradiol düzeyine ve/veya dominant folikül çapına göre fleksibl antagonist protokol uygulanmıştır. En az üç folikül ≥ 18 mm çapa ulaştığında ovulasyon rekombinant hCG ile tetiklenmiş ve 36 saat sonra OPU işlemi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen oositler takip edilmiş, embriyo gelişim süreçleri ve gebelik durumları kaydedilmiştir.

Çalışmada, hastaların demografik özellikleri (yaş, infertilite tipi, sigara kullanımı, daha önceki tedavi öyküsü, infertilite süresi ve tipi), bazal hormon düzeyleri (FSH, LH, estradiol, AMH), antral folikül sayıları, siklus sonunda elde edilen toplam ve matür oosit sayıları ile matürasyon oranları kaydedilmiştir. Embriyo gelişim durumu ve laboratuvar değerlendirmesine göre klinik durum doğrultusunda 3. gün veya 5. gün embriyo transferi uygulanmıştır.

İkincil sonuçlar olarak, tedavi sonucunda elde edilen gebelik oranları da değerlendirilmiştir. Gebelik durumu, embriyo transferinden 12 gün sonra yapılan serum β -hCG ölçümü ile ve ardından ultrasonografide gebelik kesesi ve fetal kardiyak aktivitenin saptanması ile belirlenmiş ve kaydedilmiştir. Hastaların doğum verileri de kayıtlardan incelenerek canlı doğum oranları da tespit edilmiştir.

Bu çalışmada, siklus başlangıcında ölçülen FSH, AMH ve antral folikül sayılarının siklus sonunda elde edilen oosit sayıları ile ilişkisi ve öngörü

kapasiteleri karşılaştırılmıştır. Tüm veriler merkezin hasta takip veritabanından retrospektif olarak elde edilmiştir.

İstatistiksel analizler SPSS v25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) istatistik programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Verilerin dağılımı normallik testleri ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren ceriler için t-Test, normal dağılıma uymayan veriler için de Mann-Whitney testi uygulanmıştır. Siklus başındaki over rezerv belirteçleri ile siklus sonunda elde edilen oosti sayıları arasındaki ilişkiyi saptamak için sürekli değişkenler için uygun korelasyon analizleri (Pearson veya Spearman) uygulanmıştır. Oosit sayısını öngören bağımsız değişkenleri belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Parametrelerin oosit öngörüsündeki gücü ROC eğrileri kullanılarak değerlendirilmiştir. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. Bulgular

Çalışmaya toplam 181 tüp bebek siklusu dâhil edilmiştir. Katılımcıların demografik verileri incelendiğinde; yaş ortalaması 35.94 ± 4.57 yıl, vücut kitle indeksi 26.26 ± 4.96 kg/m² olarak bulunmuştur. Siklus başlangıcı yapılan değerlendirme sonuçları da; ortalama bazal FSH düzeyi 9.87 ± 4.12 IU/L, bazal estradiol 46.05 ± 34.79 pg/mL, antral folikül sayısı (AFC) 5.5 ± 2.5 , ve AMH düzeyi 0.88 ± 0.33 ng/mL olarak saptanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Demografik ve Klinik Parametreler

Parametreler	n:181
Yaş (yıl)	Ort $\pm$ SD / n(%)
VKİ (kg/m ²)	35.94 ± 4.57 (37)
Sigara, n(%)	26.26 ± 4.96 (25.5)
İçiyor	53 (29.3)
İçmiyor	128 (70.7)
İnfertilite süresi (yıl)	4.74 ± 4.21
İnfertilite tipi, n(%)	
Primer	119 (65.7)
Sekonder	62 (34.3)
Bazal FSH (IU/l)	9.87 ± 4.12 (9.1)
Bazal Estradiol (pg/ml)	46.05 ± 34.79 (40)
Antral Folikül Sayısı	5.5 ± 2.5 (5)
AMH(Anti-Mülleryen Hormon)	0.88 ± 0.33 (0.51)

Veriler n(%) veya Ortalama $\pm$ Standart sapma veya n(%) olarak verilmiştir.

Overyan stimülasyon ve laboratuvar sonuçlarına bakıldığında ise; toplam stimülasyon süresi ortalama 9.17 ± 1.92 gün, kullanılan toplam gonadotropin dozu 2766.56 ± 720.41 IU idi. Tetikleme günü estradiol düzeyi 1008.79 ± 499.88 pg/mL olarak hesaplanmıştır. Tedavi sonuç aşamasında uygulanan oosit toplama işleminde ortalama 2.54 ± 1.28 adet

toplam oosit, 1.50 ± 1.27 adet metafaz II (matür) oosit elde edilmiş ve ortalama matürasyon oranı $\%55.89 \pm 38.93$ olarak kaydedilmiştir (Tablo 2). Toplam 83 hastada($\%45.9$) embriyo transferi aşamasına gelinmiştir. Bu olgularında $\%83.8$ 'inde klivaj evresi, $\%16.2$ 'sinde ise blastosist evresi transferi gerçekleştirilmiştir.

Tablo 2. Stimülasyon ve laboratuvar sonuçları

Parametreler	n:181
	Ort±SD / n(%)
Toplam Stimülasyon Süresi (gün)	9.17±1.92
Toplam Gonadotropin Dozu (IU)	2766.56±720.41
Tetikleme günü Estradiol (pg/ml)	1008.79±499.88
Toplam Oosit Sayısı	2.54±1.28
Toplam Metafaz II Oosit Sayısı	1.50±1.27
Matürasyon oranı (%)	55.89±38.93
Fertilizasyon oranı (%)	65.79±44.9
Klivaj oranı (%)	69.75±46.07
Embriyo transferi yapılma oranı, n (%)	83 (45.9)
Embriyo transfer günü, n(%)	
Klivaj evresi	68 (83.8)
Blastosist evresi	15 (16.2)

Veriler n(%) veya Ortalama±Standart sapma veya n(%) olarak verilmiştir.

Toplam oosit sayısı üzerine etki etmesi muhtemel bazal faktörlerin incelenmesi amaçlanarak yaş, siklus 2.-3. günü bakılan FSH, antral folikül sayısı ve AMH değerlerinin oosit sayıları ile korelasyonu analiz edilmiştir. İlginç şekilde beklenenin aksine yaş ile zayıf pozitif yönde anlamlı korelasyon ($r=0.220$, $p=0.003$) tespit edilmiştir. AFC ile ise zayıf-orta düzeyde pozitif ve anlamlı bir korelasyon

($r=0.247$, $p<0.001$) tespit edilmiştir. AMH düzeyi ile toplam oosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da pozitif yönde bir ilişki gözlenmiştir ($r=0.144$, $p=0.056$). Bazal FSH düzeyi ile toplam oosit sayısı arasında negatif yönde ancak anlamlı olmayan korelasyon bulunmuştur ($r=-0.098$, $p=0.189$) (Tablo 3).

Tablo 3. Toplanan Oosit ile Faktörler arası Korelasyon Analizi

	Pearson Korelasyon Katsayısı	p
Bazal FSH	-0.098	0.189
Bazal AFC	0.247	<0.001
AMH	0.144	0.056

Toplam oosit sayısını etkileyebilecek bu faktörlerin lineer regresyon analizi ile değerlendirilmesi neticesinde ise; FSH, AMH ve AFC'nin hem düzeltilmemiş (unadjusted) hem de düzeltilmiş (adjusted) analizleri gerçekleştirilmiştir. Bazal FSH

seviyesinin bu öngöründe gerek düzeltilmemiş gerekse de düzeltilmiş analizde anlamlı seviyede FSH seviyelerindeki artışın %20 oranında oosit sayısında düşüş ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4).

Tablo 2. Toplam Oosit sayısının Lojistik Regresyon Analizi (3 ve daha düşük oosit eldesi öngörüsü)

Lojistik Regresyon	Değişken	Düzeltilmemiş		Düzeltilmiş	
		OR	p	aOR	p
	Bazal FSH	1.20	0.043	1.21	0.032
	Bazal AFC	0.97	0.770		
	AMH	0.81	0.134		

Over yanıtı değerlendiren bu belirteçlerin öngörü potansiyellerine yönelik gerçekleştirilen ROC analizlerinde de FSH, AFC ve AMH için eşik değerleri ve de hassasiyet değerleri belirlenmiştir. Bu analizde toplam oosit sayıları 3 ve altında olan olgular ile 4 ve üstü olan olgular kategorize edilerek 3 ve altı daha düşük over yanıtı elde edilen olguların

parametreler ile öngörülebilme potansiyelleri değerlendirilmiştir. Bazal FSH değeri için elde edilen eğri altındaki alan (AUC) 0.687 olarak belirlenmiştir ($p=0.002$). Hassasiyet ve özgüllük değerleri de sırasıyla %76.2 ve %64.7 olarak bulunmuştur. FSH için 7.86 seviyesi ve üstü olması, 3 ve altı oosit eldesi için bir eşik değer olarak tespit

edilmiştir (Şekil 1). AFC için bu değerlendirmede AUC 0.526 olarak bulunmuş($p=0.711$) ancak istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır. Hassasiyet ve özgüllük değerleri ise %10.9 ve %100 olarak tespit edilmiştir. AMH için yapılan analizde ise

AUC 0.716 ile diğer parametrelere göre daha yüksek tespit edilmiştir($p=0.003$). Oosit sayısı olarak 3 ve altını öngörmek için eşik değer de 0.76 ve altı olarak tespit edilmiştir.

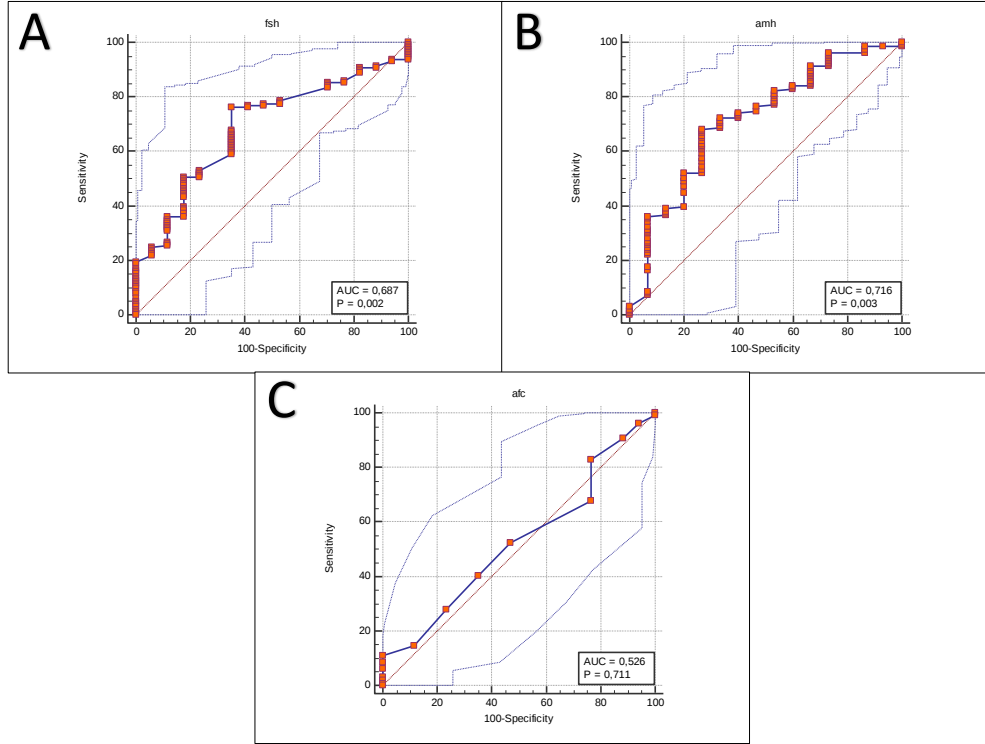


Figure 1. Over rezerv belirteçlerinin 3 ve altı oosit sayısını öngörme etkinlikleri, ROC eğrileri (A. Folikül stümüle edici hormone, B. Antimülleryen hormon, C. Antral folikül sayısı)

Embriyo transferi yapılan 83 hastanın gebelik sonuçları incelendiğinde ise; transfer başına hCG pozitifliği gelişen %30.1 oranında olgu tespit edilmiştir. Klinik gebelik ve canlı doğum oranları ise sırasıyla; %28.9 ve %18.1 olarak belirlenmiştir.

4. Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada, Bologna kriterlerine uyan olgularda ART sikluslarında siklus başında değerlendirilen bazal parametreler içinde AFC, FSH ve AMH değerlerinin toplam oosit sayısını öngörmeye etkinlikleri değerlendirilmiştir. Toplam oosit sayıları ile en güçlü korelasyon AFC ile gözlenmiş ve güçlü bir belirteç olduğu ($r=0.247$, $p<0.001$) ortaya konmuştur; bu bulgu, düşük over rezervli popülasyonda AFC'nin klinik değerine dikkat çekmektedir. Ayrıca 3 ve altı oosit eldesi olarak çok düşük yanıt veren olguların öngörüsünde ise AMH ve de FSH değeri bu öngörüye sağlamada AFC'ye göre daha etkin olarak bulunmuştur. AUC

değerlerine göre de en etkin parametre AMH tespit edilmiştir.

ART sikluslarında tedavi sonuçlarını öngörmek için bir çok test kullanılmaktadır(12–14). Kadın yaşının kötü oosit kalitesi prediksyonunda en iyi belirteç olduğu bilinse de over rezerv belirteçlerinin oosit kantitesinin belirlenmesinde sıklıkla kullanıldığı bilinmektedir(15). Anne yaşı, IVF çıktıları üzerinde etkili bir faktör olarak kabul edilir; çalışmamızda yaş ile toplam oosit sayısı arasında zayıf pozitif korelasyon bulunmuştur ($r=0.220$, $p=0.003$). Ferraretti ve ark. tarafından bildirildiği üzere, ileri yaşın over yanıtını olumsuz etkilediği ve öngörü modellerinde yaşın da önemli bir değişken olduğu vurgulanmıştır (5).

Siklus başında değerlendirilen basit bazal testlerden olan FSH seviyeleri, siklus içerisinde ve sikluslar arasında belirgin farklılıklar göstermesi de belirteç olarak kullanımında birtakım kısıtlılıklar

oluşturmaktadır. Bazı çalışmalarda ise bazal FSH seviyelerinin özellikle düşük yanıtı olguları belirlemek için tek başına belirleyici olmadığı bulunmuştur(16). Bazal FSH düzeyinin öngörücü değeri sınırlı kalmıştır; çalışmamızda FSH ile toplam oosit sayısı arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($r=-0.098$, $p=0.189$). Ancak 3 ve oosit altı oosit eldesini öngörmeye anlamlı bir etkinlik göstermiştir ($AUC=0.687$, $p=0.002$). Literatürde de FSH'ın over rezervi tahmininde AUC değerinin genellikle 0.60–0.70 arasında olduğu, diğer belirteçlere kıyasla daha düşük performans gösterdiği bildirilmektedir (5,8).

Bir diğer önemli bir over rezerv belirteci de AMH seviyelerinin tespit edilmesidir. AMH, granüloza hücrelerinden salgılanan (özellikle preantral ve antral foliküler hücrelerden) menstrüel siklus süresince göreceli olarak stabil olan bir hormondur. AMH'ın absölu değeri primer foliküllerin sayısı ile direk olarak oransal ilişkilidir, ve foliküllerin matürasyonu ve gelişimi üzerinde düzenleyici fonksiyonu bulunmaktadır ve böylelikle overyan yanıt ve over rezerv fonksiyonunun değerlendirilmesi için öncelikli bir serolojik belirteç olarak görünmektedir(17,18). AMH, over rezervinin non-invaziv belirteci olarak kabul edilmekle birlikte, düşük rezervli gruplarda performansı değişkenlik göstermektedir. Düşük AMH seviyelerinin düşük over rezervini ve overyan hiperstimülasyona muhtemel düşük over yanıtını öngörebileceği belirtilmekte ve de yeterli yanıt alınabilmesi için daha fazla gonadotropin kullanımı gerekebileceği bildirilmiştir(15).

Over rezerv belirteçleri tek başlarına kullanılabilirle birlikte kombinasyonlar halinde değerlendirme de muhtemel düşük over yanıtını öngörebilmek için mantıklı görünmektedir. AFC ve AMH belirteçlerinin ayrı ayrı veya kombine şekilde over yanıtını değerlendirebileceği ve böylelikle de overyan stimülasyon sikluslarında bireyselleştirme uygunabileceği bildirilmiştir(19). Bununla birlikte bazı infertilite merkezlerince; yalnızca AFC kullanılarak yapılan over yanıt öngörüsünün altın standart yaklaşımı olduğuna inanılmaktadır(20,21). AFC oldukça iyi bir over rezerv ve yanıt belirteci olsa da siklustan siklusa değişmesi ve uygulayıcı bağımlı olarak subjektif bir belirteç olması negatif yönleri olarak karşımıza çıkmaktadır. AFC ve AMH'nın oosit sayısını yansıtmaya ve benzer değerler sunması ve oosit sayısı ile yüksek korelasyon göstermesi de vurgulanmaktadır(22). Bu kapsamda, AMH'nın AFC ile karşılaştırılmasında siklus içi ve sikluslar arası değişkenliğinin daha az olması bir avantaj olarak karşımıza çıkmaktadır(23,24). Bu nedenle AFC'nin bu değişkenliğinin daha fazla

olması özellikle tanısal süreçte bu öngörüü sağlamada özellikle düşük over yanıtı olgularda dikkate alınması gereken bir durumdur(24,25). Birtakım çalışmalar da AMH ve AFC'nin prediktif değeri karşılaştırılmıştır. Çalışmaların bir kısmında genel eğilim AMH değerlerinin over yanıtını öngörmeye AFC değerlerine göre daha güçlü olduğu bulunsada da diğer bazı çalışmalarda ise AFC'nin daha güçlü bir öngörü sağladığı bulunmuştur(3,21,26–28). Mutlu ve ark. yaptığı bir çalışmada da düşük over yanıtını öngörmeye AFC'nin AMH'dan daha iyi olduğu tespit edilmiştir(12). Buna karşıt şekilde bazı çalışmalarda da AMH seviyelerinin over yanıtı değerlendirmede AFC'den daha iyi bir belirteç olduğu tartışılmaktadır(29,30). Liu ve ark. yaptığı bir meta-analizde ise, düşük over yanıtı 4 oositin altı olarak tanımlandığı durumda AFC'nin AMH değerlerinden daha iyi sensitivite ve spesifisite değerleri verdiğini bulmuşlardır(11). Biz de çalışmamızda benzer şekilde 3 ve altı oosit eldesini eşik kabul edip gerçekleştirdiğimiz analizde AMH değerini önemli bir öngörü belirteci olarak bulurken ($AUC=0.716$, $p=0.003$), AFC ise bu öngörüde anlamlı etkinlik gösterememiştir ($AUC=0.526$, $p=0.711$).

Düşük over yanıtı predikte etmek için eşik değerlerin belirlenmesi ile ilgili yapılan çalışmalar 5 ile 7 arası ve daha az AFC tespit edilmesine genel olarak dayandırılmaktadır(31). AMH için ise 0.7-1.3 ng/mL değerinin ART sikluslarında öngörü için makul seviyeler olduğu kabul edilmektedir(19,32). Bizim çalışmamızda ise AFC için 9 değeri, AMH için de 0.76 ng/mL değeri eşik olarak belirlenmiştir. Serum AMH değerinin de overyan yanıtı öngörebilecek şekilde elde edilen oosit sayıları ile pozitif korele olduğu net şekilde ortaya konmuştur. Honnma ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise serum AMH değerlerinin yaş ile kombine edilmesinin tek başına AMH'ya göre daha iyi bir indikatör olacağı düşünülmüştür(33). Keane ve ark. yaptığı IVF sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmada ise hem AFC hem de AMH değerlerinin elde edilen oosit sayıları ile pozitif ilişkili olduğu ancak eğer kombine edilirlse en iyi doğrulukla over yanıtını öngörebilecekleri sonucuna varmışlardır(34). Salemi ve ark. over yanıtını değerlendirmek için yaptıkları yeni bir meta-analizde AFC, AMH, FSH ve estradiol değerlerini incelemişlerdir. Çalışmada bu over rezerv ve yanıt belirteçleri arasında en etkili belirteçlerin yüksek doğruluk öngörüsü ile AFC ve AMH olduğunu tespit etmişlerdir(10).

Yaş ve over rezervi arasında değişen bir ilişki olması ve over rezerv testlerinin farklı yaş ve klinik olgu gruplarında farklı potansiyellere sahip olması da önemli bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır(6,7).

Bu durum özellikle over yanıtında farklı sonuçlar ile karşılaşılabilir düşük yanıtı olgularda daha önemli bir durumdur. Optimal tedavi sonucunu elde edebilmek için over yanıtını siklus başında öngörebilmek önemlidir ve böylece de kişiye özel tedavi planlaması uygulanabilir(35,36). Çiftlerin ART süreçlerinin yetersiz yanıtı olarak iptali, kesintiye uğraması gibi durumlar ciddi fiziksel ve psikolojik etkiler ortaya çıkarabilmektedir. Bu nedenle anormal yanıt durumunu azaltmak tedavideki kayıp durumlarını da azaltmak için önemli hale gelmektedir. Siklus başında bazı belirteçler ile elde edilecek oosit sayısını öngörebilmek özellikle siklus iptalinin göreceli daha sık olduğu düşük over yanıtı olgular için çok daha kritik olmaktadır(37).

Bu olgu gruplarında gebelik oranlarının da göreceli olarak daha düşük tespit edildiği bildirilmiştir. Bozdağ ve ark. yaptığı geniş çaplı bir retrospektif çalışmada Bologna kriterlerini sağlayan olgularda canlı doğum oranları %2.3-8.7 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise literatür verilerine göre bir miktar da olsa yüksek bir oranda canlı doğum oranı %18.1 olarak bulunmuştur.

Bu çalışmanın güçlü yönleri arasında, Bologna kriterlerine uygun büyük bir kohortun (n=181) incelenmesi ve hem korelasyon hem de de lineer regresyon analizlerinin birlikte kullanılarak öngörü gücünün kapsamlı değerlendirilmesi yer almaktadır.

KAYNAKLAR

1. La Marca A, Ferraretti AP, Palermo R, Ubaldi FM. The use of ovarian reserve markers in IVF clinical practice: a national consensus. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(1):1-5.
2. Biasoni V, Patriarca A, Dalmasso P, Bertagna A, Manieri C, Benedetto C, et al. Ovarian sensitivity index is strongly related to circulating AMH and may be used to predict ovarian response to exogenous gonadotropins in IVF. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011 Aug 9;9:112.
3. Tsakos E, Tolikas A, Daniilidis A, Asimakopoulos B. Predictive value of anti-müllerian hormone, follicle-stimulating hormone and antral follicle count on the outcome of ovarian stimulation in women following GnRH-antagonist protocol for IVF/ET. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Dec;290(6):1249-53.
4. Holte J, Brodin T, Berglund L, Hadziosmanovic N, Olovsson M, Bergh T. Antral follicle counts are strongly associated with live-birth rates after assisted reproduction, with superior treatment outcome in women with polycystic ovaries. *Fertil Steril*. 2011 Sep;96(3):594-9.
5. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, et al. ESHRE consensus on the definition of "poor response" to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011 Jul;26(7):1616-24.
6. Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, Roberts SA, Yates A, Pemberton P, et al. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2009 Nov;92(5):1586-93.
7. te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update*. 2002;8(2):141-54.
8. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):370-85.
9. Broer SL, Mol BWJ, Hendriks D, Broekmans FJM. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril*. 2009 Mar;91(3):705-14.
10. Salemi F, Jambarsang S, Kheirkhah A, Salehi-Abargouei A, Ahmadnia Z, Hosseini HA, et al. The best ovarian reserve marker to predict ovarian response following controlled ovarian hyperstimulation: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2024 Dec 18;13(1):303.
11. Liu Y, Pan Z, Wu Y, Song J, Chen J. Comparison of anti-Müllerian hormone and antral follicle count in the prediction of ovarian response: a systematic review

- and meta-analysis. *J Ovarian Res.* 2023 Jun 27;16(1):117.
12. Mutlu MF, Erdem M, Erdem A, Yildiz S, Mutlu I, Arisoy O, et al. Antral follicle count determines poor ovarian response better than anti-Müllerian hormone but age is the only predictor for live birth in in vitro fertilization cycles. *J Assist Reprod Genet.* 2013 Jun;30(5):657–65.
 13. Lekamge DN, Barry M, Kolo M, Lane M, Gilchrist RB, Tremellen KP. Anti-Müllerian hormone as a predictor of IVF outcome. *Reprod Biomed Online.* 2007 May;14(5):602–10.
 14. Broer SL, Dölleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJM. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2011;17(1):46–54.
 15. Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Aug;217(2):129–40.
 16. Galey-Fontaine J, Cédric-Durnerin I, Chaïbi R, Massin N, Hugues JN. Age and ovarian reserve are distinct predictive factors of cycle outcome in low responders. *Reprod Biomed Online.* 2005 Jan;10(1):94–9.
 17. Anckaert E, Denk B, He Y, Torrance HL, Broekmans F, Hund M. Evaluation of the Elecsys® anti-Müllerian hormone assay for the prediction of hyper-response to controlled ovarian stimulation with a gonadotrophin-releasing hormone antagonist protocol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 May;236:133–8.
 18. Sadruddin S, Barnett B, Ku L, Havemann D, Mucowski S, Herrington R, et al. Maternal serum concentration of anti-Müllerian hormone is a better predictor than basal follicle stimulating hormone of successful blastocysts development during IVF treatment. *PLoS One.* 2020;15(10):e0239779.
 19. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update.* 2014;20(1):124–40.
 20. Barbakadze L, Kristesashvili J, Khonelidze N, Tsagareishvili G. The correlations of anti-mullerian hormone, follicle-stimulating hormone and antral follicle count in different age groups of infertile women. *Int J Fertil Steril.* 2015;8(4):393–8.
 21. Nelson SM, Klein BM, Arce JC. Comparison of antimüllerian hormone levels and antral follicle count as predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation in good-prognosis patients at individual fertility clinics in two multicenter trials. *Fertil Steril.* 2015 Apr;103(4):923–930.e1.
 22. Fleming R, Seifer DB, Frattarelli JL, Ruman J. Assessing ovarian response: antral follicle count versus anti-Müllerian hormone. *Reprod Biomed Online.* 2015 Oct;31(4):486–96.
 23. La Marca A, Grisendi V, Griesinger G. How Much Does AMH Really Vary in Normal Women? *Int J Endocrinol.* 2013;2013:959487.
 24. Iliodromiti S, Anderson RA, Nelson SM. Technical and performance characteristics of anti-Müllerian hormone and antral follicle count as biomarkers of ovarian response. *Hum Reprod Update.* 2015;21(6):698–710.
 25. Subirá J, Alberola-Rubio J, Núñez MJ, Escrivá AM, Pellicer A, Montañana V, et al. Inter-cycle and inter-observer variability of the antral follicle count in routine clinical practice. *Gynecol Endocrinol.* 2017 Jul;33(7):515–8.
 26. Li R, Gong F, Zhu Y, Fang W, Yang J, Liu J, et al. Anti-Müllerian hormone for prediction of ovarian response in Chinese infertile women undergoing IVF/ICSI cycles: a prospective, multi-centre, observational study. *Reprod Biomed Online.* 2016 Oct;33(4):506–12.
 27. Arce JC, La Marca A, Mirner Klein B, Nyboe Andersen A, Fleming R. Antimüllerian hormone in gonadotropin releasing-hormone antagonist cycles: prediction of ovarian response and cumulative treatment outcome in good-prognosis patients. *Fertil Steril.* 2013 May;99(6):1644–53.
 28. Himabindu Y, Sriharibabu M, Gopinathan K, Satish U, Louis TF, Gopinath P. Anti-mullerian hormone and antral follicle count as predictors of ovarian response in assisted reproduction. *J Hum Reprod Sci.* 2013 Jan;6(1):27–31.
 29. Vembu R, Reddy NS. Serum AMH Level to Predict the Hyper Response in Women with PCOS and Non-PCOS Undergoing Controlled Ovarian Stimulation in ART. *J Hum Reprod Sci.* 2017;10(2):91–4.
 30. McIlveen M, Skull JD, Ledger WL. Evaluation of the utility of multiple endocrine and ultrasound measures of ovarian reserve in the prediction of cycle cancellation in a high-risk IVF population. *Hum Reprod.* 2007 Mar;22(3):778–85.
 31. Jayaprakasan K, Deb S, Batcha M, Hopkisson J, Johnson I, Campbell B, et al. The cohort of antral follicles measuring 2-6 mm reflects the quantitative status of ovarian reserve as assessed by serum levels of anti-Müllerian hormone and response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril.* 2010 Oct;94(5):1775–81.
 32. Al-Azemi M, Killick SR, Duffy S, Pye C, Refaat B, Hill N, et al. Multi-marker assessment of ovarian reserve predicts oocyte yield after ovulation induction. *Hum Reprod.* 2011 Feb;26(2):414–22.
 33. Honnma H, Baba T, Sasaki M, Hashiba Y, Oguri H, Fukunaga T, et al. Different ovarian response by age in an anti-Müllerian hormone-matched group undergoing in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet.* 2012 Feb;29(2):117–25.
 34. Keane K, Cruzat VF, Wagle S, Chaudhary N, Newsholme P, Yovich J. Specific ranges of anti-Müllerian hormone and antral follicle count correlate to provide a prognostic indicator for IVF outcome. *Reprod Biol.* 2017 Mar;17(1):51–9.
 35. Kailasam C, Keay SD, Wilson P, Ford WCL, Jenkins JM. Defining poor ovarian response during IVF cycles, in women aged <40 years, and its relationship with treatment outcome. *Hum Reprod.* 2004 Jul;19(7):1544–7.
 36. Surrey ES, Schoolcraft WB. Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques. *Fertil Steril.* 2000 Apr;73(4):667–76.
 37. Gleicher N, Vega M V, Darmon SK, Weghofer A, Wu YG, Wang Q, et al. Live-birth rates in very poor prognosis patients, who are defined as poor responders under the Bologna criteria, with nonelective single embryo, two-embryo, and three or more embryos transferred. *Fertil Steril.* 2015 Dec;104(6):1435–41.