



**Konu Yazarı**

Doç. Dr. Ümit  
(Sungurtekin) İNCEBOZ

**Yazışma adresi**

Celal Bayar  
Üniversitesi Kadın  
Hastalıkları, Doğum  
Anabilim Dalı  
MANİSA

**KLİNİK PRATİKTE  
YAŞLANAN OVER**

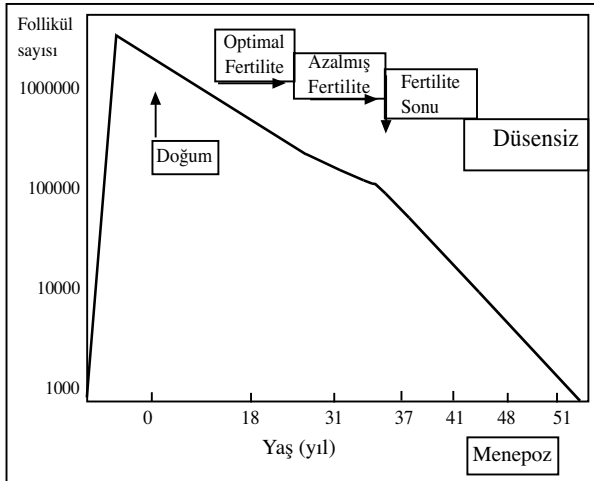
**O**ver rezervinin azalması over yaşlanması olarak adlandırılır. Özellikle geç evlenme ve geç çocuk sahibi olma eğiliminin giderek artması, kadınlarda üreme yeteneğinin başlıca organı olan overlerin yaşlanmasını oldukça önemli kılmıştır. Bu yazıda, over yaşlanmasının mekanizmaları, tanısı ve sağaltım amacıyla yapılabileceklerin derlenmesi amaçlanmıştır.

### Normal overlerin yaşlanma süreci

Normal embriyoner gelişim sürecinde, endodermal kökenli 1000-2000 kadar primordial germ hücresi gebeliğin 5-6. haftalarında genital bayır (ridge) 'a göç ederek burada mitotik çoğalmaya başlarlar. Bu çoğalma, germ hücrelerinin maksimum sayısı olan 6-8 milyona ulaştıkları 20. gebelik haftasına dek devam eder. Bu haftadan itibaren primordial germ hücreleri tükeninceye kadar atresi ile azalır. Germ hücrelerindeki bu azalma adeta bifazik bir şekil çizer (Şekil 1). En hızlı azalma gebeliğin 20. haftasından doğuma kadar izlenir. Doğumda toplam oosit sayısı 1-2 milyon kadar iken pubertede 400,000 'e azalır. Bu germ hücrelerinden yalnızca 400-500 'ü ovule olur. İkinci hızlı azalma ise germ hücre sayısının toplam 25,000 civarındaki kritik sayısının sahip olduğu 37-38 yaşta olmaktadır<sup>(1)</sup>. Bu ikinci azalmanın yaştan çok kalan oosit sayısı tarafından belirlendiği anlaşılmıştır. Yaklaşık bu dönemlerden itibaren Follikül stimüle edici hormon (FSH) artmaya ve menstruel sikluslar kısalmaya başlar ki bu durum oositlerin tükenme zamanıyla yerleşen menopoza dek sürer.

Menopozu belirlediğine inanılan kritik oosit sayısı 1000 civarındadır<sup>(1)</sup>. Şekil 2 'de de üreme sürecindeki 4 fazın yaş dağılımı görülmektedir.

Şekil 1: Üreme sürecinde azalan follikül havuzu. (4)

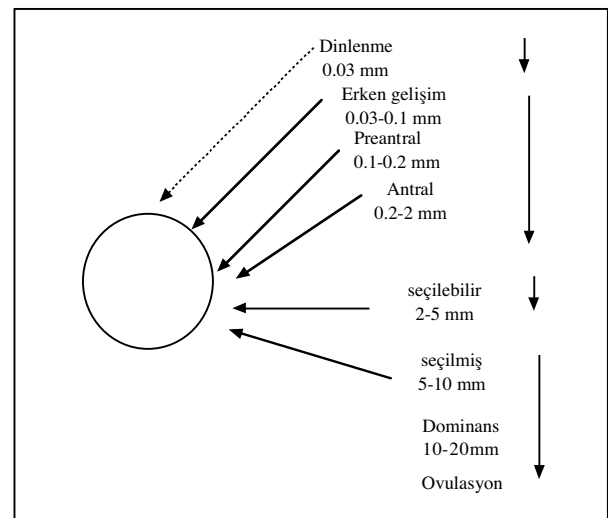


Burada follikül gelişim dinamiğinden ve FSH etkileşiminden söz etmek gerekir. Çapları 2-8 mm arasında değişen antral folliküller menstruel siklusun tüm evrelerinde görülebilirler. Bunların çoğu atresi ile kaybedilir. Atresiden kurtulanlar ve siklusun geç luteal ve bir sonraki siklusun erken proliferatif fazına erişebilenler bu pencere döneminde FSH 'nın kurtarması ile seçilebilir folliküller haline gelirler. Bu tür folliküllerden yine FSH etkisi ile birisi liderliği alır ve ovule olur.

Yapılan araştırmalar 2-5 mm çaplı foliküllerin gonadotropinden bağımsız olarak bu büyüklüğe ulaştığını göstermiştir. Bu nedenle 2-5 mm büyüklükteki folliküller infantlıktan menopoza dek her dönemde hatta FSH 'nın çok düşük olduğu Kallman sendromlu hastalarda bile saptanabilirler<sup>(2,3)</sup>. Yine de gonadotropinden bağımsız olduğu düşünülen bu erken evrede, FSH 'nın ve bununla ilişkili bazı faktörlerin follikül büyümesine etkili olduğu kabul edilmektedir<sup>(4)</sup>. Bu durumda yüksek FSH düzeyleri folliküllerin gelişimini uyarıcı etki ile folliküllerin "harcanması" na yol açmaktadır. İlginçtir ki yıllarca önce bile, yüksek FSH düzeyleri ile birlikte giden dizigotik ikiz annelerinde daha erken menopozun ortaya çıktığı gözlemlenmiştir<sup>(5)</sup>. Over yaşlanmasında FSH yüksekliğinin tam olarak neden sonuç ilişkisi bilinmese de hipotalamo-hipofizer sistemin etkileri yadsınmaz.

Lenfoma veya lösemi gibi nedenlerden dolayı kemoterapi uygulanmadan önce GnRH-agonist uygulanmasının, kemoterapi sonrası daha fazla sıklıkta over fonksiyonlarının geri dönmesi adeta gonadotropinlerin follikülleri hasarlanmaya duyarlı kılabildiğini düşündürmektedir<sup>(6)</sup>.

Şekil 2: Follikül çap ve evreleri<sup>(4)</sup>



Overlerdeki germ hücrelerinin atrezi ile kaybedilmesi dişi yaşamının çocukluk, adölesan, gebelik gibi her döneminde, menopoza dek kesintisiz olarak devam eder. Atrezi, kritik zamanda zorunlu trofik faktörlerin olmaması durumunu yansıtmaktadır. Apoptozis (programlanmış hücre ölümü) germ hücrelerinin ve granüloza hücrelerinin elimine edilmesinden sorumlu doğal bir süreçtir. Deneysel çalışmalar özellikle apoptozisin folliküllerin ortadan kaldırılmasında önemli olduğunu göstermiştir<sup>(7)</sup>.

Proapoptotik işaret molekülü olan Ceramide 'in üretiminde rol alan sfingomyelinaz enzimi eksik olan farelerde apoptozis olamamasından dolayı overler büyük halde ve radyasyona, antikanser ilaçlara dirneçli olarak bulunmuştur. Yine proapoptotik protein olan Bax 'ın olmadığı farelerde oosit rezervi aşırı miktarlarda bulunmuştur. Özellikle Fas-Fas ligand sisteminin bu konuda anahtar rol oynadığı gösterilmiştir. Fas- eksik fareler, artmış sekonder follikül sayısına sahip bulunmuştur. Tüm bunlara karşın anti-apoptotik protein olan Bcl-2 'nin bulunmadığı farelerde de oosit rezervi oldukça az saptanmıştır<sup>(8)</sup>.

Oositin kendi yaşlanması da yaşın ilerlemesi ile birlikte görülmektedir. Oositin yaşlanması sonucu sık görülen mayotik nondisjunction 'nın tam olarak nedeni bilinmemekle birlikte, yaşlanmanın yol açtığı folliküler oksidatif stres ve mikrodolaşım bozulması bir neden olabilir. Yapılan araştırmalar hipooksijenizasyona maruz kalmış preovulatar folliküllerin oositlerinde sıkça sitoplazma defektleri, bozulmuş fertilizasyon sonrası bölünme defektleri, kromozom ayrılma defektleri olduğunu göstermiştir<sup>(6)</sup>. Oksidatif stresin özellikle oosit mitokondrisinde antioksidan mekanizmalar ile durdurulmamasının mitokondrial DNA delesyonlarına yol açtığı ve bunların da over yaşlanmasında bir diğer mekanizma olduğu ileri sürülmüştür<sup>(6)</sup>.

Overin yaşlanma sürecinin klinik yansıması da oldukça belirgindir. Optimal fertilité 30-31 yaşından itibaren hızla azalmaktadır<sup>(9)</sup>. Yapılan araştırmalara göre 38 yaşındaki bir kadının gebe kalıp canlı çocuk sahibi olabilme şansı benzer özelliklerde 30 yaşındaki kadının\_ 'i kadardır<sup>(10)</sup>. Kadının yaşlanması ile birlikte oosit kalitesindeki azalma nedeniyle spontan abortus ve embryonun kromozomal anomali sıklığı da artar<sup>(11)</sup>. İleri yaş grubunda donör oosit ile yapılan in vitro fertilizasyon (IVF) uygulamalarında iyi sonuçlar alınması gerçekten de ileri yaş grubunda oosit kalitesinin azalması ile birlikte giden üreme başarısızlığını açıklıyor görünmektedir<sup>(12)</sup>. Üreyebilirlik yeteneğinin sona ermesinden 10 yıl sonra,

irregüler menstruasyonların başlamasından 6-7 yıl sonra "menopoz" yani "son menstruasyon" 'nun yerleştiği kabul edilmektedir<sup>(4)</sup>. Burandan çıkarılacak klinik sonuç yaşın ilerlemesi ile birlikte henüz menstruasyonları düzenli olduğu halde kişilerin fertilité problemlerinin görülebileceğidir.

Overlerin yaşlanmasına etki eden faktörler Bugünkü bilgilerimize göre overin yaşlanmasında büyük oranda belirleyici faktör genetik gibi görünmektedir<sup>(6,13)</sup>.

Sorumlu genler tam belirli olmamakla birlikte estrogen reseptor-a, superoxide dismutase, apolipoprotein E genleri suçlananlardır. Özellikle ikizlerde yapılan araştırmalar menopoz yaşı ile ilgili değişkenlerden %85 oranında genetik faktörlerin sorumlu olduğuna işaret etmektedir.

Over yaşlanmasında çevresel faktörlerin de etkisi bulunmaktadır. Bunlar içerisinde de sigara içimi en önemli yeri almaktadır<sup>(6,14)</sup>. Sigara ile ilgili yapılan araştırmalar, azalmış fertilité, üremede yardımcı tekniklerde kötü sonuçlar, artmış trisomi 21 ve artmış over yaşlanması birlikteliklerini ortaya koymaktadır. Özellikle follikül sıvısında nikotin metaboliti olan "cotinine" düzeylerinin lipid preoksidasyon ile pozitif, antioksidan aktivite ile negatif bir korelasyon içinde olduğu bilinmektedir<sup>(15)</sup>.

Dolayısı ile ortaya çıkan oksidatif stres FSH gibi etki ile apoptosisi engelleyip daha çok follikül kullanımı ve oosit sayısında azalmaya yol açmaktadır. Sigara içen kadınlar hiç içmemiş kadınlara göre 1-2 yıl daha erken menopoza girmektedir<sup>(16)</sup>. Diğer faktörler olarak unilateral ooferek-tomi ve nulliparitenin daha erken, artmış paritenin ise daha geç menopoz ile birlikte olduğunu göstermektedir.

Ayrıca kemoterapi, radyoterapi, uterin arter embolizasyonu, pelvik infeksiyonlar, şiddetli endometriosis, X kromozomunda genetik varyasyon ve timektomi erken over yaşlanması ile birliktelik göstermektedir<sup>(13,17-20)</sup>.

### **Yaşlanan overin morfohistolojik özellikleri**

Postmenopozal overler, 10 gramdan az ağırlıkta, üzeri ileri derece girintili çıkıntılı, "büzüşmüş" görüntülü, bağ doku birikimi ile özellikle artmış fibrosis gösteren azalmış hacimli organlardır. Korteks incelmış, hiler vasküler yapılar azalmış, damar duvarları sklerotik haldedir. Pek az primordial follikül, değişik maturasyon evrelerindeki folliküller ve atrezi menopozdan sonraki 5 yıl içerisinde görülebilir<sup>(6)</sup>.

### **Yaşlanan Over klinik pratikte tanısı**

Over yaşlanmasında folliküler rezervin azalması nedeniyle özellikle belli grup infertilite nedeniyle başvuran olgularda over rezervi araştırılması önerilmektedir.

Tablo-1 infertilite nedeniyle başvuran olgularda over rezerv testlerinin önerileceği olguların özelliklerini göstermektedir. Bunun dışında kanser tedavisi görmüş yaşayan olgularda da over rezerv testlerinin geçerliliği vardır.

**Tablo I:** Over rezerv testlerin önerilebileceği infertil olgular

35 yaşın üzeri
Yaştan bağımsız olarak açıklanamayan infertilite
Ailede erken menopoz anamnezi
Geçirilmiş over cerrahisi
Sigara kullanımı

Over rezervini belirlemek üzere pek çok ölçüt ileri sürülmüştür. Bunların bir kısmı Tablo II 'de sunulmaktadır. Şimdi sırayla bu testleri açıklayalım:

**Tablo II:** Over rezervini belirlemek için önerilen testler

Serum bazal FSH
Serum bazal Estradiol
Serum bazal İnhibin-B
Serum AMH (Anti Müllerian Hormon)
CCCT (Clomiphene Citrate Challenge Test)
EFORT (Exogenous FSH Ovarian Reserve Test)
GAST (Gonadotropin Releasing Hormone Agonist Test)
Ultrasonografik OV (over volümü)
AFC (Ultrasound based antral follicle count)

**Serum Bazal FSH:** Klinik pratikte en çok kullanılan siklusun 3. günü serum FSH değeridir. Aslında overlerde folliküler gelişim ve ovulasyon “patlamış mısır” ‘ benzetilirse en kaliteli mısırlar ısının hafif artışı ile bile erkenden patlar, kalan mısırları patlatabilmenin yegane yolu ısının artmasıdır<sup>(14)</sup>. Yaşam boyunca overde folliküller ne denli kaliteli ise o denli erken kullanılır.

Overde sayıca az ve kalitesi düşük follikülleri uyarmak için FSH ‘da yükselme görülür. Aslında bu, kompleks süreci aşırı basitleştirmiş gibi görünmekle birlikte bilimsel geçerliliğini korumaktadır. Pratikte 3. gün ölçülen serum FSH ‘nın 10 IU/L nin üzerindeki değerleri anormal kabul edilir. İlk endokrin işaret gibi görülse de bazal FSH yükselmesi göreceli olarak geçtir, çünkü FSH ‘nın söz konusu yükselmesi içi genelde menarştaki follikül sayısının 1/10 ‘a inmesi gerektiği hesaplanmıştır<sup>(4)</sup>. Ayrıca yapılan araştırmalar normal kadınlar ile over yaşlanması olan kadınlarda ölçülen FSH değerlerinde oldukça fazla miktarda çakışma (overlap) olduğunu göstermiştir<sup>(21)</sup>. Yine çocukluk kanseri nedeniyle over rezervi azaldığı bilinen kişilerde FSH ‘nın normal bulunması bu testin duyarlılığının az olduğunu

göstermektedir. Ayrıca aynı kişide farklı sikluslarda farklı değerler elde edilebilmesi FSH ölçümünün olumsuz bir tarafıdır<sup>(22)</sup>. Bununla birlikte FSH yüksekliği bulunan kişiler genel olarak over stimülasyonu açısından “kötü cevap” ‘lıdır.

**Serum bazal Estradiol (E2):** Siklüsün 3. gününde serum E2 değerinin 80 pg/ml üzerinde olması over yaşlanmasını gösterdiği düşünülmele birlikte yeterince duyarlı bir test olmadığı düşünülmemektedir<sup>(21)</sup>. Özellikle yüksek FSH varlığında estradiol ölçümünün yeri olmadığı düşünülmemektedir<sup>(23)</sup>.

**Serum bazal inhibin B:** TGF (transforming growth factor)-beta ailesinden olan İnhibin granüloza hücrelerinden salgılır ve temel görevi FSH ‘yı baskılamaktır. A ve B olmak üzere 2 formu vardır. İnhibin A dominant folikül fonksiyonunu yansıtırken İnhibin B erken folliküler gelişim hakkında bilgi verir. Yapısal olarak  $\alpha$  ve  $\beta$  subünitelerinden oluşan heterodimer İnhibin B ‘deki azalması, yaşa bağlı follikül havuzu azalmasını belirlemek için önerilen bir belirteç olmuştur. Özellikle çift yönlü (two-site) ELISA testlerinin kullanıma girmesi ile ölçüm sorunları azalmıştır. İnhibin B düzeyi 45 pg/ml ve altındaki değerler anormal kabul edilir<sup>(24)</sup>.

**Serum AMH:** AMH da TGF-beta ailesinin bir üyesidir. Dişide AMH sadece overde yapılır. Overdeki primordial folliküller seçilmiş (recruited) hale geldiğinde granüloza hücreleri AMH yapımına başlar. Atretik folliküllerde AMH yapımı olmaz. Bu temel bilgiden hareketle serum AMH ölçümleri over rezervini araştırmada oldukça umut verici görünmektedir, ancak veriler henüz preliminere düzeydedir.

**Clomiphene Citrate Challenge Test:** Bazal FSH ‘dan daha duyarlı bir provokatif testtir. Siklusun 3. günü serum FSH düzeyi ölçülür, 5-9. günleri arasında Klomifen sitrat (100mg/gün) verilir ve 10. gününde serum FSH değeri tekrar ölçülür. Değerin 12 IU/L den olaması anormal kabul edilir<sup>(25)</sup>. Normal rezervi olan overler, klomifen sitrat uyarımı ile artan estradiol ve inhibin düzeyleri nedeniyle FSH supresyonu oluşturacaktır. Ancak bazal FSH değerinin yüksek olduğu durumda CCCT ‘in anlamı olmamaktadır. CCCT ‘in değeri konusunda olumlu ve olumsuz yorumlu yayınlar bulunmaktadır (21,26,27).

**EFORT:** Siklusun 3. günü 300 IU FSH verilmesinde önce

serum FSH, estradiol ve 24 saat sonra ekkrar serum estradiol ölçümleri yapılır. Estradiol artışı (delta estradiol) hesaplanır. Bu değer 30pg/ml veya daha az olması azalmış over rezervi lehine değerlendirilir.

**GAST:** Bu test GnRH agonisti uygulanmadan önce siklusun 2. günü ve uygulandıktan sonra siklusun 3. günlerinde Estradiol değişimini gösteren bir testtir. Estradiol değişimi için <180 pg/ml over rezervinin azalması şeklinde değerlendirilir. Bu değerlendirme ile testin duyarlılığı %95, özgünlüğü %55 bulunmuştur<sup>(28)</sup>.

**Ultrasonografik OV:** Araştırmalara göre 3 cm<sup>3</sup> 'ün altındaki değerler azalmış over rezervi ile birlikte.

**AFC:** Çapları 2-8 mm (10 mm altında) 4'den az follikül azalmış over rezervi ile birlikte gösterir.

Yukarıda belirtilen testlerin dışında siklusun 10. günü serum Progesteron düzeyi, stimule sikluslarda İnhibin B, stimule sikluslarda AMH, ovarian stromal kan akımı, over biopsisi gibi önerilen pek çok ölçüt olmuştur. Ancak bunların değeri tartışmalıdır. Over rezervi testlerinden FSH, antral follikül sayısı ve over volümünde ani değişim olmadığı ancak 30 yaşından itibaren quadratik modele uyan bir değişim gösterdiği ortaya konmuştur<sup>(29)</sup>.

Sayılan ölçütler içerisinde, ultrasonografik antral follikül sayımı ve over stimülasyonuna kötü cevap (poor response) over rezervi açısından en önemli bilgi veren testler gibi görünmektedir. Bununla birlikte özgünlük ve duyarlılık açısından tam kabul edilmiş bir test henüz yoktur<sup>(21,22)</sup>.

### Yaşlanan overde tedavi yaklaşımları

Yaşlanan over ile birlikte yaşanan sorunlara yönelik tedavi yaklaşımları düşünülebilirse de henüz günümüzde bu süreci durduran veya geri döndüren bir yaklaşım bulunmamaktadır. Bu süreçte yaşanabilecek sorunlar;

1. Subfertilite veya infertilite
2. Menstruel düzensizlik
3. Hipoestrogenemi ile ilişkilendirilen sorunlar olarak sayılırsa her birine yönelik tedavi yaklaşımları farklıdır.

Bu sorunların tedavisi burada irdelenen konu bütünlüğü dışında olduğu için anlatılmayacaktır. Over yaşlanması ile olan subfertilite durumlarında üremede yardımcı teknikler ile de başarı şansının azaldığı unutulmamalıdır. Bunda temel neden ovulasyon

indüksiyonuna olan kötü cevap (poor response) dır. Bu konuda FSH 'nın rolü ile ilgili şu noktayı bilmek çok önemlidir: Yüksek FSH değerleri folliküler sayı azlığını (kantite) göstermekle birlikte oosit kalitesinin kötü olduğunu göstermez. Oosit kalitesinde en önemli belirleyici kadının yaşıdır. O halde FSH oosit kantitesini, yaş ise kaliteyi belirlemektedir. Buradan "genç ancak yüksek FSH 'lı olguların "kötü cevaplı (poor responders)" olabileceği ama oosit elde edilirse gebelik açısından olumsuz anlam taşımadığı sonucuna ulaşılabilir.

Fertiliteyi koruma amacıyla embriyo kriyoprezervasyonu ve kemo-radyoterapi öncesi GnRH agonist tedavisi düşünülebilir. Oosit kriyoprezervasyonu düşük başarıya sahiptir. Son yıllarda öne çıkan over doku kriyoprezervasyonu ise gelişme aşamasındadır<sup>(30)</sup>.

## SONUÇ

Over yaşlanması günümüzde durdurulamayan bir süreç şeklindedir. Özellikle evlilik ve çocuk sahibi olma yaşlarının ileriye ertelenmesi ile fertilite açısından over yaşlanması önemli bir tehdit oluşturmaktadır. Over rezervini belirleyici tam kabul görmüş bir test bulunmamasıyla birlikte overde ultrasonografik antral follikül sayımı, ovulasyon stimülasyonuna kötü cevap (poor response) en geçerli testlerdir. Oldukça sık kullanılan serum FSH değeri oosit havuzunun kantitesini belirtirken, oosit kalitesini belirleyen yaşıdır. Embriyo, oosit ve son yıllarda ortaya atılan over doku dondurulması over yaşlanmasının modern tedavi yaklaşımlarıdır.

## KAYNAKLAR

1. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. Hum Reprod 1992;7:1342-1346.
2. Peters H. The human ovary in childhood and early maturity. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1979;9:137-144.
3. Sungurtekin U, Fraser IS, Shearman RP. Pregnancy in women with Kallman's syndrome. Fertil Steril 1995;63:494-499.
4. Te Velde ER, Scheffer GJ, Dorland M, Broekmans FJ, Fauser BCJM. Developmental and endocrine aspects of normal ovarian aging. Mol cell Endocrinology 1998;145:67-73.
5. Soberson J, Calderon JJ, Goldzieher JW. Relation of parity of age at menopause. Am J Obstet Gynecol 1966;96:96-100.
6. Straus JF III, Barbieri R. Yen and Jaffes's Reproductive Endocrinology.

- 5th Ed., Philadelphia, Saunders Co., 2005
7. Pru JK, Tilly JL. Programmed cell death in the ovary: Insights and future prospects using genetic Technologies. *Mol Endocrinol* 2001;15:845-853.
  8. Rucker EB. Bcl-x and Bax regulate primordial germ cell survival and apoptosis during embryogenesis. *Mol Endocrinol* 2000;14:1038-1052.
  9. Wood JW. Fecundity and natural fertility in humans. In: Milligen SR (Ed.), *Oxford Reviews of Reproductive Biology*. Oxford University Press, 1989 Oxford, vol. 2. pp. 61-109.
  10. Van-Noord-Zaadstra BM, Looman CWN, Alsbach H, Habbema JDF, Te Velde ER, Karbaat J. Delaying childbearing: effect of age on fecundity and outcome of pregnancy. *Br Med J* 1991;302:1361-1365.
  11. Munne S, Grifo JA, Cohen J, Weier HUG, 1994. Chromosome abnormalities in human arrested embryos: a multiple-probe FISH study. *Am J Hum Genet* 1994;55:150-159.
  12. Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Pregnancy after age 50: application of oocyte donation to women after natural menopause. *Lancet* 1993;341:321-323.
  13. Lobo RA. Early ovarian ageing: a hypothesis. *Hum Reprod* 2003;18:1762-1764.
  14. Zapantis G, Santoro. Ovarian aging and the menopausal transition. *N Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol* 2002;16:263-276.
  15. Paszkowski T, Clarke RN, Hornstein MD. Smoking induces oxidative stress inside the Graafian follicle. *Hum Reprod* 2002;17:921-925.
  16. Midgette AS; Baron JA. Cigarette smoking and the risk of natural menopause. *Epidemiology* 1990;1:474-480.
  17. Lass A, Ellenbogen A, Croucher C et al Effect of salpingectomy on ovarian response to superovulation in an in vitro fertilization-embryo transfer program. *Fertil Steril* 1998;70:1035-1038.
  18. Tulandi T, Sammour A, Valenti D, Child T, Seti L, Tan SL Ovarian reserve after uterine artery embolization for leiomyomata. *Fertil Steril* 2002;78: 197-198.
  19. Keay SD, Liversedge NH, Jenkins JM. Could ovarian infection impair ovarian response to gonadotrophin stimulation? *Br J Gynaecol* 1998;105:252-254.
  20. Barnhart K, Dunsmoor R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;77:1148-1155.
  21. Bükülmez O, Arici A. Assessment of ovarian reserve. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16:231-237.
  22. Lutchman Singh K, Davies M, Chatterjee R. Fertility infemale cancer survivors: pathophysiology, preservation and the role of ovarian reserve testing. *Hum Reprod Update* 2005;11:69-89.
  23. Vladimirov IK, Tacheva DM, Kalinov KB, Ivanova AV, Blagoeva VD. Prognostic value of some ovarian reserve tests in poor responders. *Arch Gynecol Obstet.* 2005;20:--
  24. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gardiner AC, Blazar AS, Berk CA. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 1997;67:110-114.
  25. Tanbo T, Dale PO, Lunde O, Norman N, Abyholm T. Prediction of response to controlled ovarian hyperstimulation: a comparison of basal and clomiphene citrate-stimulated follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril* 1992;57:819-824.
  26. Erdem M, Erdem A, Gursoy R, Biberoglu K. 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. *J Assist Reprod Genet.* 2004;21:37-45.
  27. Gulekli B, Bulbul Y, Onvural A ve ark. Accuracy of ovarian reserve tests. *Human Reprod* 1999;14:2822-2826.
  28. Ranieri DM, Quinn F, Makhlof A et al. Simultaneous evaluation of basal follicle-stimulating hormone and 17 beta-estradiol response to gonadotropin-releasing hormone analogue stimulation: an improved predictor of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1998;70:227-233.
  29. Tufan E, Etlar K, Durmuşoğlu F. Assessment of reproductive ageing patterns by hormonal and ultrasonographic ovarian reserve tests. *Hum Reprod* 2004;19:2484-2489.
  30. Oktay K, Buyuk E, Veeck L et al . Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004;363:837-840.